

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München  
(Direktorin: Prof. Dr. med. M. Dieterich, FANA, FEAN)

# Kognitive Beeinträchtigung bei Motoneuron-Erkrankung (Amyotrophe Lateralsklerose)

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Marija Cardoso Caldas Pinto  
aus Schongau  
2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Adrian Danek  
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dieter Edbauer  
Prof. Dr. Martin Kerschensteiner

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. J. Anneser

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.2016

## Eidesstattliche Versicherung

Cardoso Caldas Pinto, Marija

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Kognitive Beeinträchtigung bei Motoneuron-Erkrankung  
(Amyotrophe Lateralsklerose)

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Doktorandin/Doktorand



# Gliederung

<b>A Einleitung</b>	<b>7</b>
A1. Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)	7
A1.1. Definition	7
A1.2. Epidemiologie	8
A1.3. Klinischer Verlauf	9
A1.4. Ätiologische Faktoren	11
A1.5. Histologie	15
A2. Frontotemporale Lobärdegeneration (FTLD)	17
A2.1. Historischer Hintergrund der frontotemporalen Lobärdegeneration (FTLD)	17
A2.2. Epidemiologie der frontotemporalen Lobärdegeneration (FTLD)	19
A2.3. Klinisches Erscheinungsbild der frontotemporalen Lobärdegeneration (FTLD)	20
A2.4. Exekutive Kontrollfunktionen	22
A3. Überlappungssyndrome der Motoneuronerkrankung mit Demenz	27
A4. Überlappungssyndrome der Motoneuronerkrankung mit Frontotemporaler Demenz: MND / FTD-Komplex	28
A5. Fragestellung der vorliegenden Untersuchung	30
<b>B Methoden</b>	<b>33</b>
B1. Untersuchte Personen	33
B1.1. Auswahl der Patienten	33
B1.2. Studieneinschluss der Patienten	35
B1.3. Auswahl der Kontrollpersonen	36
B1.4. Studieneinschluss der Kontrollpersonen	37
B2. Verwendete Tests	39
B2.1. SIDAM/MMSE	39
B2.2. The Executive Interview (EXIT-25)	46
B2.3. Das Applauszeichen (Le signe de l'applaudissement)	49

B2.4. Revidierte Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS-R).....	51
B3. Analyse der Krankenakten .....	53
B4. Studiendesign .....	53
B5. Statistische Auswertung.....	54
<b>C Ergebnisse .....</b>	<b>55</b>
C1. Beschreibung des Patienten- und Kontrollpersonenkollektivs .....	55
C2. Beschreibung des Krankheitsverlaufs.....	56
C2.1. Die Verteilung der Diagnosewahrscheinlichkeiten nach El Escorial zum Untersuchungszeitpunkt .....	56
C2.2. Krankheitsdauer und Verlaufsform der ALS zum Untersuchungszeitpunkt.. .....	57
C3. Beschreibung der Untersuchungsergebnisse .....	59
C3.1. Vergleich der neuropsychologischen Untersuchungen .....	59
C3.2. Ergebnisse des SIDAM / MMSE.....	61
C3.3. Ergebnisse des EXIT-25 .....	65
C3.4. Ergebnisse des Applaus -Tests .....	68
<b>D Diskussion .....</b>	<b>73</b>
D1. Diskussion der Patientenstichprobe .....	73
D2. Diskussion der neuropsychologischen Untersuchung .....	75
D2.1. SIDAM/MMSE .....	77
D2.2. EXIT-25 .....	78
D3. Diskussion des Applauszeichens .....	82
D4. Kommentar .....	86
<b>E Zusammenfassung.....</b>	<b>89</b>
<b>F Literaturverzeichnis .....</b>	<b>91</b>
<b>G Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>101</b>
<b>H Anhänge .....</b>	<b>103</b>
<b>I Danksagung.....</b>	<b>109</b>
<b>K Lebenslauf.....</b>	<b>111</b>

# **A Einleitung**

## **A1. Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)**

### **A1.1. Definition**

Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) zählt zu den neurodegenerativen Erkrankungen und ist gekennzeichnet durch eine langsam progrediente Degeneration des willkürlichen motorischen Nervensystems. Betroffen sind sowohl die ersten Motoneurone (motorischer Kortex mit Betz'schen Riesenzellen, Pyramidenbahn, Vorderseitenstrang (Tractus corticospinalis lateralis und anterior des Rückenmarks), als auch die zweiten Motoneurone (Vorderhornzelle des Rückenmarks, Motoneuron bis zur neuromuskulären Endplatte). Synonyme für die ALS sind Charcot-Krankheit nach dem Erstbeschreiber der klinischen Symptomatik, Jean Martin Charcot 1869 oder Lou-Gehrig-Syndrom, benannt nach dem New-Yorker Baseballspieler, der 1941 an ALS verstarb. Die ALS wird neben weiteren selteneren Krankheitsbildern, die auf eine Degeneration des motorischen Nervensystems beruhen, wie z.B. die primäre Lateralsklerose (PLS), progressive Bulbärparalyse (PBP), Flail arm Syndrom oder Flail leg Syndrom dem Dachbegriff Motoneuronerkrankung (MND) untergeordnet. Häufig wird der Begriff Motoneuronerkrankung jedoch als Synonym für die ALS verwendet. Auf molekularer Ebene weisen diese aufgezählten Krankheitsbilder und die klassische ALS die charakteristischen zytoplasmatischen Ubiquitin-positiven und TDP-43 positiven Zelleinschlüsse als Gemeinsamkeit auf (Wijesekera and Leigh, 2009).

## A1.2. Epidemiologie

Die Inzidenz der sporadischen amyotrophen Lateralsklerose beträgt durchschnittlich etwa 1,8/100000 pro Jahr in Europa und Nordamerika und unterscheidet sich in den einzelnen Ländern nicht wesentlich. Die Prävalenz beträgt zwischen 2,7 und 7,4/100000 (durchschnittlich 5,2/100000). Bis auf wenige geographische Ausnahmen hat die ALS eine weltweite Prävalenz von 5-7/100000. Männer scheinen in einem Verhältnis von 3:2 häufiger gegenüber Frauen zu erkranken. Die Krankheitsdauer umfasst eine große Zeitspanne. Etwa 50% der Patienten versterben nach 3-4 Jahren. Bei circa 10% der Betroffenen werden auch Verläufe von über 10 Jahren beobachtet (Marangi and Traynor, 2015, Adelman A, Amith B, Mitsumoto H, 1998).

Das mittlere Erkrankungsalter für die sporadische ALS liegt zwischen 55 und 65 Jahren. Ca. 5% der Betroffenen sind bei Erkrankung unter 30 Jahre alt. Die bulbäre Verlaufsform, die mit einer schlechteren Prognose einhergeht als der spinale Typ, wird beim weiblichen Geschlecht, sowie in höherem Lebensalter häufiger beobachtet. (43% in der Gruppe der über 70-jährigen, 15% in der Gruppe der unter 30-jährigen). (Silani et al., 2011)

Lange Zeit ging man davon aus, dass ca. 10% der ALS Fälle familiäre Formen sind und 90% sporadisch auftreten ohne Hinweise für einen familiären genetischen Hintergrund. Jedoch zeigte sich, dass auch bei einem Teil der sporadischen ALS Fälle eine genetische Veränderung zugrunde liegt, die zur klinischen Manifestation führen kann. Viele der entdeckten Genveränderungen folgen autosomal dominanten Erbgängen. Daneben scheint es einen großen Anteil mit variabler Penetranz zu geben. Anhand der Daten in der Literatur schätzt man bei ca. 23% der sporadischen Fälle einen genetisch bedingten Beitrag zum Entstehen der ALS. (Marangi and Traynor, 2015).



### **A1.3. Klinischer Verlauf**

Das Krankheitsbild der klassischen amyotrophen Lateralsklerose (ALS) stellt sich als ein Syndrom dar, welches das willkürliche motorische System betrifft. Definitionsgemäß sind die Merkmale der ALS eine Degeneration der ersten und zweiten Motoneurone ohne Beteiligung weiterer neurologischer Systeme. Hierbei kommt es zu einer progressiven Degeneration von kortikospinalen Bahnen, Vorderhornzellen des Rückenmark und Motoneurone, mit einer daraus resultierenden progredienten Muskelschwäche. Das Verteilungsmuster der Paresen ist typischerweise asymmetrisch. Im Wesentlichen werden zwei Verlaufsformen unterschieden: Der spinale Verlaufstyp betrifft etwa zwei Drittel der ALS-Fälle. In der Regel tritt hierbei eine fokale oder multifokale asymmetrische Muskelschwäche der Extremitätenmuskulatur als erstes Anzeichen der Erkrankung auf (klassische „Charcot-ALS“). Eine Erstmanifestation durch Paresen ist sowohl an der proximalen als auch an der distalen Muskulatur möglich. Gelegentlich fallen dem Betroffenen Muskelfaszikulationen auf, die der Muskelschwäche um Monate vorausgehen können. Seltener ist auch eine Erstmanifestation durch eine spastische Parese möglich.

Als zweite Form wird der bulbäre Verlaufstyp der ALS unterschieden, mit einer Erstmanifestation der Erkrankung an kortikobulbären Bahnen. Der Patient bemerkt in der Regel Sprechschwierigkeiten deutlich früher, als die Dysphagie. Eine Parese an den Extremitäten kann sich zeitgleich mit der bulbären Symptomatik entwickeln und tritt bei der großen Mehrheit der Patienten in den ersten 1-2 Jahren auf. Nahezu alle Patienten mit bulbärem Verlaufstyp der ALS entwickeln frühzeitig eine Pseudohypersalivation als Zeichen der Schluckfunktionsstörung (Zungenatrophie, Paresen der laryngealen und pharyngealen Muskulatur), sowie meist eine mehr oder minder ausgeprägte bilaterale Fazialisparese. Pseudobulbäre Symptome (Schädigung des 1.

Motoneurons) im Sinne von pathologischem Lachen oder Weinen, Affektlabilität oder exzessives Gähnen sind oft zu beobachten. In etwa 5% der ALS-Fälle kommt es initial zu einer Insuffizienz der Atemmuskulatur ohne wesentliche Paresen an den Extremitäten oder bulbäre Symptomatik. (Chen et al., 1996; Norris et al., 1993). Klinische Zeichen der respiratorischen Insuffizienz sind Tagesmüdigkeit, Kopfschmerzen, Konzentrationsschwäche, Dyspnoe bei leichter körperlicher Betätigung bis hin zur Orthopnoe, Schlafstörungen, Abgeschlagenheit und evtl. Gereiztheit.

Im frühen Krankheitsverlauf der ALS fallen in der Regel fokale Muskelatrophien auf. Prädilektionsstellen an den oberen Extremitäten sind die kleinen Handmuskeln oder die Schultergürtelmuskulatur, an den unteren Extremitäten die proximale Oberschenkelmuskulatur oder die Fußmuskulatur mit Fußheber-/Fußsenkerschwäche. Weiterhin sind in der Regel multilokale Faszikulationen auszumachen und gelegentlich eine spastische Muskeltonuserhöhung. Augenscheinlich werden im Verlauf die gesteigerten Reflexe im Kontrast zur atrophischen Muskulatur. Das langsame Fortschreiten der Muskelparesen bewirkt im Verlauf eine generalisierte Lähmung des Körpers, ein Aufheben der Sprech- und Schluckfähigkeit und eine Insuffizienz der Atemmuskulatur, was letztendlich durch eine respiratorische Insuffizienz zum Tod führt. Meist kommt es durch die zunehmende Minderbelüftung der Lungen während des Krankheitsverlaufs oder durch Aspiration im Rahmen der Dysphagie zu Pneumonien, welche sich negativ auf die Prognose auswirken. Die Okulomotorik bleibt typischerweise erhalten. In Einzelfallberichten wird im fortgeschrittenen Krankheitsstadium der ALS eine Augenbewegungsstörung mit verlangsamten Sakkaden und einer vertikalen Blickschwäche berichtet, die sich entsprechend histopathologischer Untersuchungen als eine supranukleäre Ophthalmoplegie einordnen ließ. (Hayashi and Kato, 1989; Kobayashi et al., 1999; Okuda et al., 1992)

Auch das sensorische System ist definitionsgemäß nicht betroffen, wobei es auch hier in klinischen Untersuchungen Hinweise dafür gibt, dass etwa 10-20% der Patienten mit ALS eine sensible Mitbeteiligung haben können, welche jedoch im Krankheitsverlauf nicht wesentlich progredient erscheint. (Pugdahl et al., 2007; Theys et al., 1999)

Neben der klassischen Form der ALS gibt es Überlappungen mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen. (siehe Kapitel A3 und A4)

Da bislang keine kurative Therapie vorhanden ist, erfolgt die Behandlung in erster Linie symptomatisch mit dem Ziel die Beschwerden des Patienten zu lindern und somit die Lebensqualität des Patienten zu bessern. Einzig für das Medikament Riluzol (Rilutec®), einem Glutamatantagonisten wurde eine neuroprotektive Wirkung in doppelblinden plazebokontrollierten Studien belegt. In einer retrospektiven Studie zeigten Riviere et al. 1998, dass ein früher Einsatz des Medikaments das Voranschreiten der Muskelparesen verlangsamt. (Riviere et al., 1998)

#### **A1.4. Ätiologische Faktoren**

Was die Ätiologie der sporadischen ALS betrifft, tapping die Wissenschaftler weltweit noch im Dunkeln, wobei es Hypothesen gibt, die Umweltfaktoren, multigenetische oder auch multifaktorielle Gegebenheiten ursächlich in Betracht ziehen.

#### **Umweltfaktoren als pathogenetischer Faktor für ALS**

Corcia et. al. beschreiben acht Ehepaare im Südosten Frankreichs, bei welchen beide Partner an ALS erkrankten. Dieses Aufkommen der ALS bei beiden Eheleuten entspricht für diese Gegend ein 20-fach höheres, und für die Stadt Valence ein 100-fach höheres Auftreten der Motoneuronerkrankung, als dies für eine zufällige Manifestation in diesem Landesabschnitt statistisch zu erwarten

wäre. Unter den Paaren besteht keine Blutsverwandtschaft und bei nur einer Patientin ist ein weiterer Fall von ALS in der Familie bekannt. Es war allerdings nicht möglich eine spezielle Exposition gegenüber eines Toxins nachzuweisen, welche als Erklärungsansatz für die Erkrankung zur Diskussion stehen könnte. Folgende Tatsachen sprechen für Umweltfaktoren als mögliche Entstehungsursache der ALS. In der Literatur wurden bereits mehrere Anhäufungen von ALS unter Ehepartnern wie bei diesen Fallbeispielen beschrieben, was bei einer so selten auftretenden Krankheit ungewöhnlich ist. Auch die Tatsache, dass sich das gemeinsame Eheleben bis zum ersten Auftreten der Symptome auf über 20 Jahre beläuft, erscheint nicht unwichtig. Bis heute ist es aber keineswegs möglich, bestimmte Umwelteinflüsse oder sichere Schlussfolgerungen zur Entstehungsgenese der ALS zu ziehen. (Corcia et al., 2003)

## **Genetische Disposition als pathogenetischer Faktor für ALS**

### Amyotrophe Lateralsklerose auf Guam

Anfang dieses Jahrtausends wird die These, Umweltfaktoren seien für das Auftreten von ALS in Guam verantwortlich, durch genetische Studien abgeschwächt. Zu Beginn der 50er Jahre wird der Volksstamm der Chamorro auf der Südpazifischen Insel Guam mit der Besonderheit beschrieben, dass die Prävalenz von ALS dort um das 50-fache höher ist, als unter den sonstigen Völkern weltweit. Die dort vorkommende Guam amyotrophe Lateralsklerose (ALS-G) entspricht mit einer Ausnahme der klassischen ALS: Im Hippocampus, und Neokortex finden sich neurofibrilläre Ablagerungen, welche ultrastrukturell und biochemisch nicht von den Fibrillen des Morbus Alzheimer und anderer neurodegenerativer Erkrankungen zu unterscheiden sind.

Eine weitere Krankheit tritt unter den Chomorro übermäßig häufig in Erscheinung. Es ist ein Komplex aus Morbus Parkinson und Demenz (PDC-G). (Poorkaj et al., 2001) Eine extrapyramidal-motorische Störung mit einer

einhergehenden progressiven Demenz und häufig Anzeichen einer Störung des ersten Motoneurons. (Rodgers-Johnson et al., 1986)

Etwa 5% der Betroffenen leiden sowohl an ALS-G als auch an PDC-G (ALS-G-PDC-G). Aufgrund der Häufung des Krankheitskomplexes in einzelnen Familien wird eine genetische Ursache vermutet. Hierbei wurde zunächst eine Mutationen im MAPT-Gen auf Chromosom 17 vermutet, welches ursächlich für eine überaus ähnliche, autosomal-dominant vererbte frontotemporale Demenz mit Parkinson-Symptomen ist. (Poorkaj et al., 2001) Jedoch konnte keine Veränderung auf diesem Gen bei der ALS-G-PDC-G identifiziert werden.

Im Verlauf beobachtete man auf Guam, dass das durchschnittliche Manifestationsalter stieg (von 47,6 auf 51,9 Jahre) und die Häufigkeit der Erkrankung sank (1950: 50-80/100000; 1970/1980: 30/100000). Ein möglicher Erklärungsfaktor für diesen Wandel könnte die zunehmende „Verwestlichung“ des Westpazifik in den letzten 50 Jahren und die dadurch gewandelten Einflüsse von außen sein, in deren Folge es zunehmend zu einer Abkehr von der traditionellen Lebensweise kam. Dies wiederum stützt die Umweltfaktoren-Theorie als ätiologischen Faktor für die Entstehung von ALS. Es besteht hierbei die Vermutung, dass die traditionelle Ernährung zu einer übermäßigen Aluminiumexposition sowie zu Aufnahme und Metabolisierung weiterer Neurotoxine führt, die einen entscheidenden Faktor zur Krankheitsmanifestation beitragen. ( Poorkaj et al., 2001, Adelman A, Amith B, Mitsumoto H, 1998)

### Familiäre amyotrophe Lateralsklerose

Das Auftreten von ungefähr 10% aller Fälle mit klassischer ALS sind auf einen autosomal-dominanten Erbgang zurückzuführen. Aufgrund dessen, dass die ALS eine Krankheit mit einem hohen Manifestationsalter ist, werden die Fallzahlen höher eingeschätzt, da Familienmitglieder in manchen Fällen vor dem Krankheitsausbruch bereits versterben. (Hosler et al., 2000; Majoor-Krakauer et al., 1994) Bei diesem 10%igen Anteil wurde die Genmutation bei

etwa zwei Drittel der Patienten identifiziert. Bei dem verbleibenden einen Drittel ist der Gendefekt noch unbekannt. Weiterhin wurde bei 10% der sporadischen ALS-Fälle eine Genmutation nachgewiesen, die zur klinischen Erscheinung der Motoneuronerkrankung beiträgt, wobei anhand der Literaturdaten insgesamt ein Anteil von 23% an genetischer Assoziation bei der sporadischen ALS vermutet wird. (Marangi and Traynor, 2015)

Unter den autosomal dominant vererbten ALS-Fällen wurde Anfang der 1990er Jahre als Ursache Mutationen im Gen der zytosolischen Kupfer/Zink-Superoxiddismutase (Cu/Zn SOD) SOD1 Gen (copper zinc superoxide dismutase) auf Chromosom 21 identifiziert. Bislang sind über 150 verschiedene Mutationen im SOD1 Gen beschrieben worden, wobei die meisten autosomal dominant vererbt werden. (Andersen, 2006, Marangi and Traynor, 2015). Die Identifikation des Proteins TDP-43 (TAR-DNA-binding-Protein-43) als Hauptbestandteil der charakteristischen zytoplasmatischen Einschlüsse bei ALS führte in jüngster Zeit zur Identifikation von Mutationen auf dem Genort des Proteins (TARDBP) auf Chromosom 1, als Ursache für weitere familiäre als auch sporadische ALS-Fälle. (Gitcho et al., 2008; Sreedharan et al., 2008, Marangi, Traynor, 2015). Eine weitere Mutation des FUS-Gens auf Chromosom 16 wird als Ursache für ca. 5% der familiären ALS –Fälle und ca. 1% der sporadischen ALS angesehen. Daneben wurden eine Vielzahl weiterer genetischer Mutationen beschrieben, die zum Teil neben einer Motoneurondegeneration auch weitere Systeme betreffen und klinisch z.B. eine Ataxie, ein Offenwinkelglaukom oder auch atypische Verläufe der ALS verursachen. (Marangi, Traynor, 2015). Nachdem in der Literatur auch gehäuft Fälle eines gemeinsamen Auftretens von ALS und einer Demenz vom frontotemporalen Typ beschrieben werden (MND-FTD-Komplex) gelingt es bei einer Untersuchung von 16 Familien mit familiär gehäuften Auftreten von ALS-FTD den Krankheitskomplexes in Verbindung mit Mutationen auf Chromosom 9q21-q22 zu setzen. Interessanterweise lässt sich bei

Familienmitgliedern, die ausschließlich das klinische Bild einer ALS oder FTD zeigen, auch keine Auffälligkeiten dieser Gensequenz nachweisen. (Hosler et al., 2000). Die Identifizierung einer nicht kodierenden G<sub>4</sub>C<sub>2</sub>-repeat- Expansion am Genort C9orf72 als Ursache für die Verbindung von ALS-FTD-Fällen mit C9q21-q22, stellt eine große Errungenschaft im Verständnis des ALS/FTD Spektrums dar. (siehe Kapitel D2.2).

### **A1.5. Histologie**

Histopathologisch stellt sich die ALS mit einem Untergang der Pyramidenzellen (Betz Zellen) des Motokortex, der Motoneurone, der vorderen und lateralen kortikospinalen Bahnen sowie der Vorderhornzellen des Rückenmark dar, einhergehend mit einer astrozytären Gliose und intrazellulären Einschlüssen in Neuronen und Gliazellen. Histologisch lassen sich verschiedene Zelleinschlüsse unterscheiden.

Zum einen sind zytoplasmatische Ubiquitin-positive Zelleinschlüsse nachweisbar, die sich entsprechend des morphologischen Aspektes als faserartige (filamentäre) skein-like-inclusions und als kugelförmige Körperchen unterscheiden lassen. Letztere werden auch aufgrund ihrer Ähnlichkeit mit den bei der Parkinson-Erkrankung vorkommenden Lewy-Körperchen auch als Lewy-body-like inclusions bezeichnet. Ubiquitin-positive Zelleinschlüsse lassen sich bei allen sporadischen ALS-Fällen und bei über 90% der ALS-Überlappungssyndrome nachweisen. Neumann et al. konnten 2006 als Hauptbestandteil dieser Einschlüsse das Protein TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) identifizieren. (Leigh et al., 1991; Neumann et al., 2006; Wijesekera and Leigh, 2009) In einer Reihe von histopathologischen Untersuchungen konnte TDP-43 bei allen sporadischen ALS-Fällen mit Ubiquitin-positiven Zelleinschlüssen nachgewiesen werden. Auch die meisten Überlappungssyndrome wie der MND-FTD-Komplex zeigten einen positiven

Nachweis von TDP-43. (Josephs, 2008) Im Rahmen von histopathologischen Untersuchungen an familiärer ALS konnte TDP-43 in familiären Fällen ohne Nachweis einer Genmutation festgestellt werden, jedoch nicht in den familiären ALS-Fällen, die auf einer Mutation im SOD1-Gen beruhen. (Mackenzie et al., 2007; Maekawa et al., 2009)

Weiterhin lassen sich Bunina-Körperchen in über 70% der ALS-Fälle nachweisen. Dies sind kleine eosinophile intrazelluläre Einschlüsse, die als ein charakteristisches histopathologisches Substrat für die ALS angesehen werden. Die Zelleinschlüsse scheinen aus Akkumulationen von proteinartigem Material zu bestehen, worin bislang der Nachweis von zwei Proteinen gelang: Cystatin C und Transferrin. (Okamoto et al., 2008) Unspezifischer kommen auch argyrophile phosphorylierte und auch nicht-phosphorylierte Konglomerate aus Neurofilamenten, insbesondere in Fällen familiärer ALS vor. Diese wurden auch seltener bei sporadischer ALS und zum Teil auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen nachgewiesen. (Warton S, Ince PG, 2003) Unter den familiären ALS-Formen ist diejenige Form, die durch eine Mutation im Gen der Kupfer/Zink-Superoxiddismutase 1 (SOD-1) hervorgerufen wird die am häufigsten untersuchte. Bereits im frühen Krankheitsverlauf dieser familiären Form sind der Nachweis von Zelleinschlüssen mit Nachweis von aggregierten SOD-1 Fibrillen ein charakteristisches Merkmal. Diese Aggregate konnten zwischenzeitlich auch in Fällen sporadischer ALS nachgewiesen werden. (Chattopadhyay and Valentine, 2009)



## **A2. Frontotemporale Lobärdegeneration (FTLD)**

### **A2.1. Historischer Hintergrund der frontotemporalen Lobärdegeneration (FTLD)**

In den Jahren zwischen 1892 und 1896 beschrieb Arnold Pick in einer Reihe von vier Veröffentlichungen Patienten mit Aphasie und Apraxie, die, entgegen der allgemein verbreiteten Ansicht, dass eine Atrophie des Hirnparenchyms diffus verlaufe, umschriebene kortikale Atrophien aufwiesen. (Pick A., 1892; Todman, 2009) Erst mehrere Jahre nach diesen ersten Veröffentlichungen erlangten diese, nach histopathologischen Untersuchungen von ähnlichen klinischen Fällen durch Alois Alzheimer (1911), erneut Interesse. Dieser beschrieb erstmals die später als Pick-Körper bezeichneten argyrophilen Zelleinschlüsse, und als Pick Zellen bezeichneten achromatischen, ballonierten Neurone. Auf diese Erkenntnisse basierend bezeichneten Onari und Spatz 1926 umschriebene Atrophien des frontalen und temporalen Hirnlappens ohne Alzheimer-typische Pathologie als „Picksche Krankheit“. (Todman, 2009)

Ungeachtet der heterogenen morphologischen Unterteilungen im Verlauf, wurde für das klinische Syndrom 1988 die Bezeichnung Demenz vom frontalen Typ eingeführt. (Neary et al., 1988) Die Beschreibungen der klinischen Syndrome umfasste als Merkmal eine Störung der sogenannten exekutiven Kontrollfunktionen (siehe Kapitel A2.4). Aufgrund von zunehmenden Ungenauigkeiten in der Terminologie und Durcheinanderbringen des heterogenen klinischen Syndroms der frontotemporalen Demenz mit verschiedenen Varianten histopathologischer Veränderungen, wurden über 90 Jahre später in den Lund-Manchester Konsensus-Kriterien 1994 sowohl klinische als auch histopathologische Merkmale zur Diagnosestellung der frontotemporalen Demenz festgelegt. Diese erlaubten, unabhängig von histopathologischen Veränderungen, auch die Diagnosestellung allein basierend

auf dem klinischen Verlauf der Erkrankung. (1994 The Lund and Manchester Groups). Im Jahr 1994 wurde erstmals auch eine Störung der exekutiven Kontrollfunktionen (ECF), neben den klassischen Domänen (Sprache, Gedächtnis und Praxie), in die Diagnoserichtlinien DSM IV zur Definition der Demenz miteingeschlossen. Im Jahre 1998 fasste Kertesz die heterogene Gruppe unter dem Begriff „Pick- Komplex“ zusammen. Diese Einteilung bezieht sich auf histopathologische Kriterien und umfasst nur diejenigen Fälle mit der typischen Histologie mit Pick-Zellen und Pick- Körpern. Hierbei ist jedoch Morbus Pick als eigenständiges, nicht der Gruppe der frontotemporalen Demenz zugehöriges Krankheitsbild zu unterscheiden. (Kertesz, 2007) Weitere histopathologische Untersuchungen zeigten im Verlauf unterschiedliche Veränderungen, die häufig durch den Nachweis bzw. Abwesenheit von abnormen Ablagerungen des Proteins Tau, einem Protein des Zytoskeletts, oder Ubiquitin-positiven Zelleinschlüssen gekennzeichnet sind. (Kertesz et al., 2005, McKhann et al., 2001) Weiterhin beschrieben Kertez et. al bei der Untersuchung von 60 Patienten mit FTD (bvFTD) als häufigste histologische Veränderung “motor neuron disease type inclusions”. (Kertesz et al., 2005) Nachdem im Jahre 2006 das TAR-DNA-binding protein 43 (TDP-43) als Hauptbestandteil der Ubiquitin-positiven Zelleinschlüsse bei Tau-negativen FTLD beschrieben wurde, eröffneten sich neue Klassifikationsmöglichkeiten der Gruppe frontotemporaler Lobärdegenerationen. (Arai et al., 2006) Für eine zufriedenstellende systematische Einteilung der klinischen und morphologischen Auffälligkeiten besteht letztendlich heute nach wie vor kein Konsensus. Zum einen ergeben sich durch stets modernere technische Methoden neue Erkenntnisse zu mikrobiologischen Strukturen und Pathomechanismen. Zum anderen ist das Frontalhirn selbst mit seinen funktionellen morphologischen Strukturen und Theorien über die Steuerung der komplexen kognitiven Prozesse noch weitestgehend unverstanden. Zudem kam es insbesondere im vergangenen Jahrzehnt zu einem starken Anstieg an Veröffentlichungen zur frontotemporalen

Lobärdegeneration mit überlappenden Erkrankungen, wie zum Beispiel der corticobasalen Degeneration (CBS) oder progressiven supranukleären Blickparese (PSP), die zu einer großen Menge an vermuteten Assoziationen zwischen den verschiedenen Befunden und Diagnosen führten. (Kertesz et al., 2005, Kertesz and Munoz, 2004)

## **A2.2. Epidemiologie der frontotemporalen Lobärdegeneration (FTLD)**

Durch die erst späte Festlegung von einheitlichen Diagnosekriterien sind Angaben über die Häufigkeit des Auftretens der frontotemporalen Lobärdegeneration mit 4-15/100000 sehr variabel. (Ratnavalli et al., 2002; Rosso et al., 2003a) Das Krankheitsbild wird häufig verkannt, so dass die Prävalenz wahrscheinlich höher ist, als derzeit angenommen. Mit einem Anteil von ca. 5% -12% an allen Demenzerkrankungen gilt sie nach der Alzheimer-Erkrankung und der Lewy-Körper-Demenz als dritthäufigste Demenzform. (Kertesz, 2006) Es wird eine mittlere Lebenserwartung von ca. 8 Jahren nach Beginn der Symptomatik geschätzt, wobei dies aufgrund der Ungenauigkeit der Angaben, wann letztendlich rückwirkend erste Symptome bemerkt wurden, als orientierender Wert zu sehen ist. (Garcin et al., 2009; Neary and Snowden, 1996). Im Vergleich zur Alzheimer Demenz tritt die frontotemporale Lobärdegeneration im Allgemeinen tendenziell in einem früheren Lebensalter auf. In einer Studie über die Inzidenz der frontotemporalen Lobärdegeneration in Minnesota, USA wurden 2,2 Neuerkrankungen pro 100000 Einwohner in der Altersgruppe zwischen 40 bis 49 Jahren, 3,3 Neuerkrankungen in der Gruppe zwischen 50-59 Jahren und 8,9 in der Gruppe zwischen 60-69 Jahren angegeben. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 58 Jahre. Nur etwa 22% der Patienten, die an FTLD erkrankten, waren älter als 65 Jahre. (Knopman et al., 2004) In 20-40% der Fälle besteht eine familiäre Häufung, wobei es keine Unterschiede hinsichtlich des Erkrankungsalters zwischen der familiären und

sporadischen Form zu geben scheint. (Weder et al., 2007) Unter den familiär gehäuften Fällen wurden oft autosomal dominante Erbgänge beschrieben. Die erste Errungenschaft im Bereich der molekulargenetischen Forschung waren Mutationen auf dem MAPT-Gen auf Chromosom 17, die bei neun von dreizehn untersuchten Familien mit FTLD entdeckt wurden. Bislang wurden über 40 verschiedene Mutationen im MAPT-Gen beschrieben, die alle als pathologisches Korrelat Tau-Protein-Ablagerungen aufwiesen. Im Verlauf konnten im Jahr 2006 Mutationen im Progranulin-Gen (PGRN) ebenfalls auf Chromosom 17 mit FTLD in Verbindung gebracht werden. Mutationen im MAPT-Gen und Progranulin-Gen wurden bei den meisten betroffenen Familien nachgewiesen. (Josephs, 2008) Insgesamt gibt es nur wenige Studien zu möglichen Risikofaktoren an eine frontotemporale Demenz zu erkranken. Als anerkannte Risikofaktoren gelten eine positive Familienanamnese sowie eine traumatische Kopfverletzung in der Eigenanamnese. Ein Zusammenhang mit Schilddrüsenerkrankungen wird diskutiert. (Rosso et al., 2003b)

### **A2.3. Klinisches Erscheinungsbild der frontotemporalen Lobärdegeneration (FTLD)**

Als neurodegenerative Erkrankung ist ein schleichender Beginn mit langsam progredienten Verlauf typisch, wobei sich die klinische Symptomatik, je nach Schwerpunkt der Affektion des frontalen und temporalen Kortex, variabel darstellt. Es lassen sich unter den verschiedenen in der Literatur beschriebenen Verläufen, bis auf einige seltenere Ausnahmen, drei klassische Verläufe abgrenzen, für welche sich aktuell die Bezeichnung „ frontotemporale Lobärdegeneration“ (FTLD) als Dachbegriff durchzusetzen scheint.: Die frontotemporale Demenz oder auch als behavior variant frontotemporal dementia bezeichnet (bvFTD), die primär progrediente Aphasie (PPA) und die semantische Demenz (SD). Klinische Merkmale im Allgemeinen sind kognitive

Defizite, eine Sprachstörung, eine Veränderung der Persönlichkeit mit Störung der exekutiven Kontrollfunktionen (siehe Kapitel B4). Zu Beginn der Erkrankung kommen weitere fokal neurologische Defizite in der Regel nicht vor. Gelegentlich werden positive Pyramidenbahnzeichen beobachtet. Im weiteren Krankheitsprozess können extrapyramidal motorische Symptome wie Akinesie oder Rigor auftreten.

Bei den beschriebenen drei klinischen Varianten kommt es zu Überlappungen vieler Symptome, jedoch kann den Verläufen in der Regel ein Symptomschwerpunkt zugeordnet werden. Als morphologisches Korrelat für die unterschiedlichen Verlaufsformen können pathologisch entsprechend mehr oder weniger prominente Hirnparenchymsatrophien ausgemacht werden. (Boxer and Miller, 2005) Die am häufigsten auftretende Form ist die frontotemporale Demenz.

1. Frontotemporale Demenz (behavioral FTD, bvFTD): Bei dieser Verlaufsform wird eine führende bifrontale oder frontotemporale Läsion angenommen. Klinisch zeigt sich als Hauptmerkmal eine Persönlichkeitsveränderung mit einer Störung der exekutiven Kontrollfunktionen mit inadäquatem Affekt, Verhaltensstörung, Antriebsstörung, Sprachantriebsstörung. (siehe Kapitel A2.4). Hier ist zum Teil eine weitere Unterteilung in zwei klinische Subtypen möglich. Zum einen der Basaltyp, mit vornehmlicher Schädigung der basalen Anteile des frontalen Kortex, der sich klinisch in Form von Disinhibition, mangelnde Impulskontrolle, Unruhe, sozial unverträglichem Verhalten, soziale Taktlosigkeit, Hyperoralität, emotionale Labilität und Hypersexualität äußern kann. Zum anderen der Konvexitätstyp, der sich klinisch eher gegensätzlich mit im Vordergrund stehender Antriebsarmut bis Apathie, Störung der Konzentration und Denkflüssigkeit, Sprachverarmung, Perseveration, Mutismus und Störungen im Denk- und Urteilsvermögen zeigt.

2. Semantische Demenz (SA): Variante mit einer bitemporal betonten Atrophie, die sich klinisch initial mit einer Benennstörung, mit dem Verlust der Bedeutung von Wörter, mit einem Verlust von Wissen über die Funktion und Gestalt von Objekten sowie Gesichtern zeigt. Die Sprachproduktion ist flüssig, wobei Betroffene dazu neigen Füllwörter wie „Ding“ zu verwenden. Darüber hinaus zeigen sich auch Defizite beim Lösen von visuell-gnostischen Aufgaben. Verhaltensstörungen können sowohl im frühen als auch im späten Krankheitsverlauf auftreten. Hierbei neigen die Betroffenen eher zu einem zwanghaften Verhalten, emotionaler Verflachung und Teilnahmslosigkeit.

3. Primär progrediente Aphasie (PPA): Führende links-temporale Atrophie mit primär im Vordergrund stehender Wortfindungsstörung bei erhaltenem Sprachverständnis. Im Verlauf zeigt sich auch eine Wesensveränderung.

Beide Varianten mit zunächst führender Störung der Sprache gehen im Verlauf in der Regel in eine globale FTD über. (Weder et al., 2007)

#### **A2.4. Exekutive Kontrollfunktionen**

Das Frontalhirn ist funktionell und anatomisch mit vielen anderen Hirnregionen reziprok verschaltet und gilt als ein zentraler Integrationsort bei der Verwirklichung sogenannter „höherer kognitiver Funktionen“. Eine wesentliche Rolle der höheren kognitiven Funktionen ist es, eine Abstimmung der Handlungen auf Umweltreize für ein flexibles gerichtetes Handeln, zu ermöglichen. Für diese höheren kognitiven Funktionen des Frontalhirns wird als Synonym häufig der Begriff „exekutive Funktionen, Exekutivfunktionen oder exekutive Kontrollfunktionen“ verwendet. Diese Funktionen stellen eine sehr heterogene Gruppe von Prozessen dar, um Informationen aus dem motorischen, sensorischen und somatischen System zu verarbeiten. Exekutive

Kontrollfunktionen sind aufgrund ihrer vielfältigen funktionalen Nuancen schwierig zusammenzufassen, da sie keine einzelne somatische Funktion bezeichnen (wie z.B. Motorik, Muskeltonus oder Sensibilität), sondern vielmehr Merkmale von Interaktionen mit der Umwelt beschreiben. (Ullsperger and Cramon, 2006) Schlägt man diesen Begriff nach, wird man erkennen, dass es bislang keine allgemeingültige Definition für exekutive Funktionen gibt. Meist wird eine Aufzählung beispielhafter Funktionen aufgeführt, die in die Handlungsplanung, Handlungskontrolle, Zielüberwachung, Aufmerksamkeit, Abrufen des Langzeitgedächtnisses, Modulation von Verhalten und Funktion des Arbeitsgedächtnisses involviert sind und es so einer Person ermöglichen, zielorientiert selbständige Aktivitäten auszuführen.

Zur Erfüllung dieser heterogenen integrativen Aufgaben spielt das Frontalhirn über seine dichten neuronalen kortikalen und subkortikalen Netzwerke zu den meisten anderen Hirnstrukturen eine maßgebende Rolle. (Ullsperger and Cramon, 2006) Hierbei zu berücksichtigen ist jedoch, dass eine lokalisatorische Zuordnung der einzelnen Funktionen zu neuronalen Netzwerken bislang nicht möglich ist. Zahlreiche experimentelle Studien über Schädigungsmuster des Hirnparenchyms sowie Modelle über die Funktionsweise des Frontalhirns (z..B. das supervisorische Aufmerksamkeits-System, das Arbeitsgedächtnismodell von Baddeley, das Grafmann-Modell) bemühen sich bestimmte Hirnstrukturen mit kognitiven Leistungen in Zusammenhang zu bringen. (Danek, 2002) Eine Störung dieser integrativen Funktionen (bzw. Teile hiervon) wird oft unter dem allgemeinen Begriff des „dysexekutiven Syndroms“ zusammengefasst und bezeichnet kein einheitliches Krankheitsbild. Diese Bezeichnung legt den Schwerpunkt auf die klinische Symptomatik ohne Bezug auf ein morphologisch-anatomisches Substrat. Hinsichtlich der Nomenklatur ist von einer Gleichsetzung mit dem Begriff „Frontalhirnsyndrom“ Abstand zu nehmen, da verschiedene Untersuchungen belegen, dass exekutive Funktionen auch durch Läsionen außerhalb des Frontallappens beeinträchtigt werden. (Danek, 2002)

Im Folgenden werden exemplarisch häufig beschriebene exekutive Funktionen aufgeführt, als Beispiele für die Heterogenität der Funktionen, an welchen das Frontalhirn maßgeblich beteiligt ist.

### Arbeitsgedächtnis

Das Arbeitsgedächtnis, so wie es heute aufgefasst wird, bezeichnet ein kognitives System, das ermöglicht, eine begrenzte Menge an Informationen über eine kurze Zeitspanne zu erinnern, um die Informationen im Rahmen von komplexen kognitiven Prozessen zu verarbeiten. Es wird als basale Voraussetzung angesehen Leistungen wie z.B. problemlösendes Denken, Sprachverständnis, Lernen, Handlungsplanung, mentale Vorstellung oder Kopfrechnen zu gewährleisten. Hierbei scheint der präfrontale Kortex eine bedeutende Rolle zu spielen. Ein Modell zum Konzept der Arbeitsgedächtnisfunktion nimmt hinsichtlich der funktionell-anatomischen Organisation des präfrontalen Kortex zwei Informationsspeicher (1. akustisch/sprachlich = „phonologische Schleife“. 2. visuell/räumlich = „visuell-räumlicher Notizblock“) sowie eine koordinierende „zentrale Exekutive“ an, die insgesamt das Arbeitsgedächtnis bilden. Dem Zusammenwirken dieser Komponenten unter Kontrolle der „zentralen Exekutiven“ spricht man Leistungen wie Steuerung des Abrufs aus dem Gedächtnis, Fokussierung bzw. Teilung oder Wechsel der Aufmerksamkeit, Meisterung von Mehrfachaufgaben zu. (Danek, 2002)

### Problemlösendes Denken

Zielgerichtetes, adaptives Verhalten beinhaltet eine Reihe von essentiellen logisch-analytischen kognitiven Prozessen, die sich grob in folgende Komponenten unterscheiden lassen.



- Problemidentifikation und Problemanalyse: Erkennen, dass durch die gewohnten Handlungsschemata, der gewünschte Sollzustand nicht erreicht werden kann. Generierung von Zielen und Subzielen.
- Lösungsorientierte Hypothesenbildung: Verfolgung meist mehrerer Handlungsmöglichkeiten und deren Kombination, um ein erfolgreiches Ergebnis zu erreichen.
- Strategiewahl: Identifikation des zum Erfolg führenden Handlungsschema.
- Strategieüberwachung und Strategiemodifikation: Abgleich des Handlungsschema mit dem jeweils aktuellen Stand der Handlung unter kontinuierlicher Zielbeibehaltung mit Anpassung und Änderung des Handlungsschema.
- Bewertung der gefundenen Lösung.

(Danek, 2002)

### Aufmerksamkeitskontrolle

In engen Zusammenhang zum Arbeitsgedächtnis und des problemlösenden Denkens steht die Aufmerksamkeitskontrolle. Zur Durchführung dieser komplexen kognitiven Leistung sind Mechanismen notwendig, die ablenkende Wahrnehmungen, motorische und assoziative Prozesse hemmen und den Wechsel der Aufmerksamkeitsfokussierung kontrollieren. Hierbei bedarf es der Gewichtung von Informationen und der Fähigkeit irrelevante Stimuli zu unterdrücken (Suppression). (Ullsperger and Cramon, 2006)

### Affekt- und Impulskontrolle

Um ein erwünschtes Ziel zu erreichen, ist es gegebenenfalls notwendig Handlungsaktionen zu unterbrechen oder routinierte Handlungsaktionen zu unterdrücken und durch ein alternatives Handlungsschema zu ersetzen, um unangemessenes Verhalten zu vermeiden und damit einen Verstoß sozialer

Normen zu umgehen. Die Kontrolle von Gefühlen und /oder Impulsen sowohl positiver als auch negativer Ausprägung stellen einen wichtigen Bestandteil einer sozial agierenden Person dar. (Ullsperger and Cramon, 2006)

### Eigeninitiative

Selbstinitiierte Handlungen und Impulse zum Erreichen eines Zieles werden als Eigeninitiative bezeichnet. Zur Ausführung der Eigeninitiative werden folgende Faktoren als wichtig erachtet:

- Vorausgesetzt ist ein intaktes Motivationssystem (der Abruf der persönlichen Werteprägungen und Wertezuordnungen)
- Eine intakte motorische Planung, Initiierung und Kontrolle.
- Eine funktionierende Informationsverarbeitung und Handlungskontrolle für eine Fortsetzung eines bereits begonnenen Handlungsablaufs.
- Energie / Anstrengung (generell).

(Daneke, 2002)

### Gedächtnisfunktion

Eine Schädigung präfrontaler Strukturen führt zu einem anderen Beeinträchtigungsmuster der Gedächtnisleistung als bei den dementiellen Syndromen infolge von Schädigungen des hippocampalen – dienzephalen Systems (mesio-temporo-basale Läsionen). Die freie Wiedergabe von kürzlich gelernten Inhalten ist vermindert, bei gut erhaltener Fähigkeit zur Wiedererkennung. Auch Abrufprozesse aus dem Langzeitgedächtnis sind gestört. Dies scheint auf eine Beeinträchtigung der Anwendung von Gedächtnisstrategien hinzuweisen. Betroffene Patienten fallen selbst durch eine schlechte Einschätzungsfähigkeit ihrer eigenen Gedächtnisleistung auf. (Ullsperger and Cramon, 2006)

### **A3. Überlappungssyndrome der Motoneuronerkrankung mit Demenz**

Bereits in den zwanziger Jahren wurde über Patienten berichtet, die sowohl Symptome einer kognitiven Funktionsstörung, als auch die einer Motoneuronerkrankung (MND) in sich vereinen. Man versuchte im Laufe der Zeit die von ihnen gebotenen kognitiven Defizite einer bestimmten Demenzform, wie M. Alzheimer, M. Pick, frontotemporale Demenz oder Parkinson-Demenz, zuzuordnen. Die zuvor erörterte Beziehung zwischen ALS und der Parkinson-Demenz-Symptomatik auf Guam (siehe Kapitel A1.4) stellte einen frühen Erfolg dar, was den Westpazifik zu einer intensiv erforschten Gegend machte. Ähnliche Daten liegen auch für die japanische Insel Kii Peninsula vor. (Hudson, 1981) Im Großen und Ganzen stellte sich dies als ein schwieriges Unterfangen heraus, da die Symptome und die zugehörigen pathologischen Veränderungen sich oft nicht eindeutig einem Demenzsyndrom zuweisen ließen. (Gunnarsson et al., 1991, Niizato et al., 1997) Arthur Hudson gibt einen Überblick über 42 in der Literatur beschriebene Fälle von sporadisch aufgetretener ALS, wovon 26 Betroffene zusätzlich Anzeichen einer Demenz, acht Patienten Symptomatik eines M. Parkinson und weitere acht Patienten eine Kombination aus diesen beiden Syndromen aufwiesen. Interessant ist, dass hinsichtlich der kognitiven Einschränkungen klinische Merkmale des M. Alzheimer und M. Pick bemerkt wurden. Bei der Mehrheit der ALS-Patienten, die ausschließlich kognitive Defizite ohne Parkinsonsymptomatik aufwiesen, wurde eine Atrophie der Frontallappen und/oder Temporallappen unterschiedlichen Ausmaßes nachgewiesen, jedoch ohne Alzheimer'sche Neurofibrillen oder M. Pick-typische argentophile Einschlüsse. (Hudson, 1981) Die Begleiterkrankungen der ALS haben dasselbe durchschnittliche Manifestationsalter, wie die Motoneuronerkrankung selbst. Dies führte zu der Annahme, dass alle Erscheinungen wohl Teil eines einzigen Entstehungsprozesses sein können.

(Hudson, 1981) Die Theorie einer gemeinsamen genetischen „Anfälligkeit“ für ALS, M. Parkinson, M. Alzheimer und FTD ist sehr umstritten. (Gunnarsson et al., 1991; Majoor-Krakauer et al., 1994) Andere Autoren gehen davon aus, dass MND/Demenz eine vollkommen neue Krankheitsentität darstellt. Auch die Vorstellung von einem zufälligen Zusammentreffen unterschiedlicher Erkrankungen ist verbreitet. (Gentileschi et al., 1999, Bak and Hodges, 2001; Neary et al., 1990)

#### **A4. Überlappungssyndrome der Motoneuronerkrankung mit Frontotemporaler Demenz: MND / FTD-Komplex**

Mittlerweile kann die in Zusammenhang mit der amyotrophen Lateralsklerose auftretende Demenz sehr oft als eine frontotemporale Demenz (bvFTD) spezifiziert werden, so dass sich der Begriff MND-FTD-Komplex zunehmend etabliert hat. Fallbeschreibungen wiederholen häufig, dass die kognitiven Veränderungen den motorischen Symptomen oft vorausgehen. (Cavalleri and De Renzi, 1994; Gentileschi et al., 1999; Lomen-Hoerth et al., 2002; Murphy et al., 2007) Histopathologisch wurden bei FTD-MND charakteristische intrazytoplasmatische Ubiquitin-positive, jedoch Tau- und Synnuclein-negative Einschlüsse festgestellt. (Jackson et al., 1996) Neumann et al. gelang 2006 die Identifikation des TDP-43 Protein als Hauptbestandteil dieser Ubiquitin-positiven Einschlüsse (siehe Kapitel A1.5), welches auch bei der klassischen ALS und bei der frontotemporalen Lobärdegeneration mit Ubiquitin-positiven und Tau-negativen Zelleinschlüssen nachgewiesen werden konnte. Hiermit wurde ein neues Kapitel von Einteilungsmöglichkeiten degenerativer Erkrankungen nach histopathologischen Kriterien (TDP-43-Proteinopathien) eröffnet. Zudem bestärkt diese molekulopathologische Gemeinsamkeit die Thesen eines eigenständigen Krankheitsbildes FTD-MND und weist auf einen

gemeinsamen molekularpathologischen Prozess hin. (Arai et al., 2006; Josephs, 2008; Neumann et al., 2006) Hinsichtlich des Krankheitsverlaufs der FTD-MND wird eine schnellere Progredienz im Vergleich zur klassischen MND beschrieben. (Josephs et al., 2005; Lomen-Hoerth et al., 2002) Bei den von Neary, Snowden et al. präsentierten Fällen von ALS-FTD wird eine etwa zweijährige Krankheitsdauer bis zum Todeszeitpunkt angegeben. (Neary et al., 1990). Portet et al. fanden, dass Patienten mit einer bulbären Erstmanifestation von ALS zu 48% auch an FTD erkranken. (Portet et al., 2001)

In der Studie von Lomen-Hoerth et al. stellte sich heraus, dass bei 14% der Betroffenen mit FTD eine definitive ALS diagnostiziert wurde, wobei weitere 36% Anzeichen dafür boten. Das Risiko an einem dementiellen Syndrom zu erkranken ist bei Verwandten von ALS-Patienten, oder familiärer ALS signifikant höher, als für die zugehörige Kontrollgruppe. Es beläuft sich jedoch im Vergleich zwischen Verwandten von ALS-Patienten und Verwandten von FTD-Patienten auf ein ähnlich hohes Aufkommen. (Lomen-Hoerth et al., 2002)

Oftmals werden kognitive Auffälligkeiten übersehen, was insbesondere durch bulbäre Symptomatik der MND begünstigt wird. Es kommt auch nicht selten vor, dass Patienten mit frontotemporaler Demenz sich unkooperativ bezüglich der klinisch körperlichen und apparativen Untersuchung erweisen. So gibt Lomen-Hoerth et al. an, in eigenen Studien in der ALS-Ambulanz der University of California, San Francisco, bei 31% von 100 untersuchten Patienten mit ALS auch Symptome einer FTD festgestellt zu haben. (Lomen-Hoerth et al., 2002) Im Jahre 2006 wurde bei Familien mit gleichzeitigem Auftreten einer frontotemporalen Lobärdegeneration und ALS ein genetischer Defekt auf Chromosom 9p21.3-9p21.1 diskutiert, wobei es erst einige Jahre später gelang den ursächlichen Gendefekt in Form einer Hexanucleotid-repeat-Expansion auf dem assoziierten nicht kodierenden Genlokus C9orf72 zu identifizieren. (Cruts et al., 2013) Diese Entdeckung stellt einen großen Schritt dar, eines Tages das klinische Bild, die pathologischen Veränderungen und die genetische

Komponente in einem Krankheitsmodell besser verständlich zu vereinen.

## **A5. Fragestellung der vorliegenden Untersuchung**

Die bisherigen Daten hinsichtlich des MND-FTD-Komplex erscheinen durchaus eindrucksvoll, wobei das tatsächliche Ausmaß dieser Krankheitskombination wahrscheinlich noch unterschätzt wird. Häufig werden die kognitiven Veränderungen des Patienten vom sozialen Umfeld als gegeben hingenommen und toleriert. Wenn letztendlich Symptome einer MND mit zunehmenden gravierenden körperlichen Einschränkungen in Erscheinung treten, rücken Gedächtnisstörungen und Persönlichkeitsveränderungen oftmals in den Hintergrund der Aufmerksamkeit von Betroffenen und Behandelnden.

Eine einfache klinische Untersuchung, mit welcher Anzeichen einer FTD bereits im frühen Stadium der ALS ausgemacht werden können wäre wünschenswert.

Das Applauszeichen wurde von Slachevsky et al. als ein klinischer Test beschrieben, (Slachevsky et al., 2002.) der spezifisch für die progressive supranukleäre Blickparese ist. Dieser Test prüft die Fähigkeit ein aktiviertes automatisiertes Handlungsschema zu unterbrechen. Hierbei handelt es sich, wie in Kapitel A2.4 beschrieben, um ein Merkmal exekutiver Kontrollfunktionen. Für die Erfassung von Anzeichen einer FTD bei ALS wäre dieser Test aufgrund der klinisch einfachen Anwendbarkeit interessant. Die diskreten kognitiven Veränderungen, besonders zu Beginn der Erkrankung werden in den allgemeinen Screeningverfahren in der Regel übersehen. Für das Verständnis der MND/Demenz ist jedoch von großer Bedeutung, eventuelle kognitive Funktionsstörungen in der breiten Mehrheit der Menschen mit Diagnose einer ALS auszumachen.

Folgende Fragestellungen werden in der vorliegenden Untersuchung bearbeitet.

- 1. Welcher Anteil der Patienten in der ALS-Ambulanz weist Zeichen einer kognitiven Beeinträchtigung auf? Als psychometrisches Verfahren wird die Testbatterie SIDAM sowie MMSE herangezogen.
- 2. Welcher Anteil der Patienten in der ALS-Ambulanz weist Zeichen einer Störung der exekutiven Kontrollfunktionen im Sinne einer fronto-temporalen Demenz auf? Gibt es Hinweise, dass Patienten mit primär bulbärer Manifestation der ALS häufiger eine Störung exekutiver Kontrollfunktionen aufweisen als Patienten mit primär spinaler Manifestation? Als psychometrisches Verfahren wird die Testbatterie EXIT-25 herangezogen, die bekannte Merkmale exekutiver Funktionen prüft.
- 3. Weisen Patienten mit ALS ein positives Applauszeichen als Hinweis für eine Störung exekutiver Funktionen auf? Ist dieser kurze und einfach anzuwendende klinische Test somit als Screeninginstrument sinnvoll?





## **B Methoden**

### **B1. Untersuchte Personen**

Der Zeitraum der Studiendurchführung umfasste die Zeitspanne von 08/2003 bis 06/2004.

Es wurden 22 Patienten mit der Diagnose einer sporadischen amyotrophen Lateralsklerose, sowie 22 gesunde Kontrollpersonen in diese Studie eingeschlossen.

#### **B1.1. Auswahl der Patienten**

Die in dieser Studie eingeschlossenen Patienten wurden aus den Patienten ausgewählt, welche sich zur Verlaufskontrolle in der Spezialambulanz für Motoneuronerkrankungen in der Klinik und Poliklinik für Neurologie, Klinikum der Universität München, Campus Großhadern vorstellten. Während des Zeitraumes der Patientenrekrutierung stellten sich 117 Patienten in der Spezialambulanz für Motoneuronerkrankungen vor. Aus diesen erfüllten 24 Patienten mit ALS die unten aufgeführten Einschlusskriterien und wurden zur Teilnahme an dieser Untersuchung eingeladen. Die häufigste Ausschlussdiagnose waren fortgeschrittene Paresen an einem oder beiden Armen. Zweiundzwanzig Patienten erklärten sich unmittelbar zur Teilnahme bereit und wurden eingeschlossen. Zwei Patienten entschlossen sich aus Gründen der Erschöpfung gegen eine Teilnahme an dieser Untersuchung.

Entsprechend der im Jahr 2000 von Brooks et al publizierten Konsensus Kriterien zur Diagnose der amyotrophen Lateralsklerose wurde durch die Verfasserin dieser Dissertation ein Arbeitsdokument für die Zuordnung der Patienten in fünf Stufen der Diagnosewahrscheinlichkeit erstellt. (siehe Anhang)

1. Definitive ALS
2. Wahrscheinliche ALS
3. Wahrscheinliche „laborgestützte“ ALS
4. Vermutete ALS
5. Definitive familiäre ALS

(Brooks et al., 2000)

### **Einschlusskriterien:**

- Freiwillige Teilnahme an dieser neuropsychologischen Untersuchung nach Aufklärung über den Ablauf der neuropsychologischen Untersuchung mittels SIDAM, EXIT-25 und Applaus-Zeichen und nach Information über den Zweck dieser Studie, im Rahmen der Dissertation eine mögliche kognitive Beeinträchtigung bei Patienten mit ALS unter Anwendung der oben aufgeführten Untersuchungsmethoden zu evaluieren. Es wurde darauf hingewiesen, dass die Entscheidung für oder gegen die Teilnahme an dieser Studie keine Auswirkung auf die weitere Behandlung in der Spezialambulanz nimmt, und dass keine Vorteile beziehungsweise Nachteile hiermit verbunden sind.
- Diagnose einer amyotrophen Lateralsklerose entsprechend den von Brooks et al. revidierten El Escorial Diagnosekriterien. (siehe Anhang) (Brooks et al, 2000)
- Einstufung der Muskelkraft mit mindestens Kraftgrad 4/5 oder größer in der klinisch neurologischen Untersuchung der Arme, um die korrekte Ausführung des Applaus-Zeichens und die konstruktiven Zeichnungen des SIDAM/MMSE bzw. EXIT-25 zu gewährleisten.

- Keine vorbekannte Diagnose einer kognitiven Beeinträchtigung (demenzielle Entwicklung).
- Keine vorbekannte Diagnose einer weiteren Erkrankung des zentralen Nervensystems, außer der amyotrophen Lateralsklerose.
- Fehlende anamnestische und klinische Anzeichen für einen fieberhaften Infekt oder deliranten Zustand.

## **B1.2. Studieneinschluss der Patienten**

Im Rahmen der ambulanten Routinevorstellung der ALS-Patienten zur Verlaufskontrolle in der Spezialambulanz für Motoneuronerkrankungen erfolgte zunächst eine ärztliche Konsultation. In einem Untersuchungsraum der Poliklinik führte der zuständige Arzt der Poliklinik mit dem Patienten, der anwesenden Begleitperson und mit Einverständnis des Patienten im Beisein der Verfasserin dieser Dissertation ein Anamnesegespräch über zwischenzeitlich neu aufgetretene Symptome der Erkrankung, eine ausreichende Hilfsmittelversorgung, die Versorgungssituation im Wohnumfeld, die Wirksamkeit der symptomatischen Therapiemaßnahmen und ggf. weitere symptomatische Behandlungsoptionen, sowie individuelle Fragen. Im Anschluss an die Anamnese erfolgte eine ärztliche klinisch-neurologische Untersuchung und die ärztlichen Anordnungen. Erfüllte der Patient die Einschlusskriterien informierte die Verfasserin dieser Dissertation nach Abschluss der ärztlichen Konsultation den Patienten im Beisein der Begleitperson über die Möglichkeit der freiwilligen Teilnahme an dieser Studie, wobei ausdrücklich darauf hingewiesen wurde, dass eine Entscheidung für oder gegen eine Teilnahme, keine Auswirkung auf die weitere Behandlung in der Spezialambulanz nimmt, und dass keine Vorteile beziehungsweise Nachteile hiermit verbunden sind.

Von den 24 qualifizierten Patienten willigten 22 Patienten in die Studienteilnahme ein. Nach Einholung der Einverständniserklärung des Patienten zur Studienteilnahme, fand in einem weiteren Untersuchungsraum im Anschluss die neuropsychologische Untersuchung statt. Die jeweilige Begleitperson von sechs der 22 teilnehmenden ALS-Patienten war bei der Durchführung der neuropsychologischen Untersuchung im Testraum außerhalb der Sichtweite des Patienten anwesend und wurde vor Beginn der Untersuchung gebeten sich im Hintergrund zu halten, sowie keine verbalen oder nonverbalen Hilfestellungen zum Lösen der Aufgabenstellungen zu geben oder sich in anderer Weise bemerkbar zu machen. Die verbleibenden 16 teilnehmenden ALS-Patienten führten in Abwesenheit von Begleitpersonen die Untersuchung durch.

### **B1.3. Auswahl der Kontrollpersonen**

Den jeweiligen ALS-Patienten wurden nach Alter und Geschlecht die Kontrollpersonen zugeordnet. Die Kontrollpersonen erfüllen unten aufgeführte Einschlusskriterien. Die Rekrutierung erfolgte unter den Begleitpersonen der ALS-Patienten, die sich in der ALS-Spezialambulanz in der Klinik für Neurologie, Klinikum der LMU, Campus Großhadern vorstellten (5 Männer, 1 Frau), unter den Bewohnern der Tremmel-Stiftung, Seniorenwohnanlage Parzivalstr. 1b, 82031 Grünwald (3 Frauen), unter den Patienten der Allgemeinarztpraxis Dr. Haacker Schulstr. 25, 57642 Alpenrod (4 Männer, 2 Frauen) und aus dem privaten Umfeld des Untersuchers (6 Männer, 1 Frau). Hierbei wurden zunächst nach den Merkmalen Alter und Geschlecht in Frage kommende Kontrollpersonen ausgewählt und nach Information über die Studie und Prüfung der Einschlusskriterien untersucht.

**Einschlusskriterien:**

- Freiwillige Teilnahme an dieser neuropsychologischen Untersuchung nach mündlicher Aufklärung über den Ablauf der neuropsychologischen Untersuchung mittels SIDAM, EXIT-25 und Applauszeichen und nach Information über den Zweck dieser Studie, im Rahmen der Dissertation eine mögliche kognitive Beeinträchtigung bei Patienten mit ALS unter Anwendung der oben aufgeführten Untersuchungsmethoden zu evaluieren.
- Keine vorbekannte Diagnose einer kognitiven Beeinträchtigung (demenzielle Entwicklung), sowie Abwesenheit von subjektiven Gedächtnisstörungen und klinischen Anzeichen eines demenziellen Prozesses.
- In der Eigenanamnese kein Schädel-Hirn-Trauma bzw. Verletzung oder Erkrankung des zentralen Nervensystems.
- Fehlende anamnestische und klinische Anzeichen für einen fieberhaften Infekt oder deliranten Zustand.

**B1.4. Studieneinschluss der Kontrollpersonen**

Bei der Auswahl der Kontrollpersonen wurden Personen mit passendem Geburtsjahr und Geschlecht den eingeschlossenen ALS-Patienten entsprechend zugeordnet. Unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien wurden diese zu einer freiwilligen Teilnahme an der einmaligen neuropsychologischen Untersuchung mit SIDAM, EXIT-25 und Applaus-Zeichen im Rahmen dieser medizinischen Dissertation eingeladen.

Vor Durchführung der neuropsychologischen Untersuchung wurden alle über eine geplante Veröffentlichung der erhobenen Daten in anonymisierter Form im Rahmen der Dissertation informiert und erklärten sich damit einverstanden. Die Untersuchung aller Kontrollpersonen erfolgte in einem ruhigen Raum vor Ort ohne Anwesenheit Dritter.

Zunächst wurden Begleitpersonen von ALS-Patienten, die sich in der Spezialambulanz für Motoneuronerkrankungen vorstellten, im Rahmen der ärztlichen Konsultation nach dem Alter befragt und im Falle einer Eignung und nach Prüfung der Einschlusskriterien, über die Möglichkeit der Teilnahme an dieser Studie informiert. Es wurde hierbei ausdrücklich darauf hingewiesen, dass eine Entscheidung für oder gegen eine Teilnahme, keine Auswirkung auf die weitere Behandlung in der Spezialambulanz nimmt, und dass keine Vorteile beziehungsweise Nachteile hiermit verbunden sind. Fünf männliche und eine weibliche Kontrollperson konnten unter den Begleitpersonen eingeschlossen werden. Bis auf zwei nahmen alle in Frage kommenden Kontrollpersonen an der Untersuchung teil.

Zur Erweiterung der Einschlussmöglichkeiten erfolgte zum einen nach Genehmigung durch die Hausleitung ein Aushang im Gemeinschaftsareal des Betreuten Wohnen der Seniorenwohnanlage Tremml-Stiftung, Parzivalstr. 1b, 82031 Grünwald. Der Aushang beinhaltete Informationen über die geplante neuropsychologische Untersuchung mit Frage nach kognitiver Beeinträchtigung im Rahmen dieser medizinischen Dissertation. Ebenfalls waren die gewünschten Geburtsjahrgänge und Geschlecht der Kontrollpersonen sowie der zur Untersuchung vorgesehene Termin aufgeführt. Drei geeignete weibliche Bewohner meldeten sich bei der Hausleitung auf die Anzeige hin und wurden eingeschlossen.

Aus dem privaten Umfeld der Untersucherin wurden sechs männliche und eine weibliche Kontrollperson eingeschlossen. Alle in Frage kommenden Kontroll-

personen erklärten sich nach Aufklärung über die neuropsychologische Untersuchung im Rahmen der Dissertation bereit, teilzunehmen.

Weitere vier männliche und zwei weibliche Kontrollpersonen wurden unter den Patienten der Allgemeinarztpraxis, Herr Dr. F. Haacker, Schulstr. 25, 57642 Alpenrod während einer vierwöchigen Famulatur der Verfasserin eingeschlossen. Hierbei wurden sich vorstellende Patienten durch Herrn Dr. Haacker bei passendem Geburtsdatum und Geschlecht über die Möglichkeit einer freiwilligen Teilnahme an dieser Studie informiert und bei bekundetem Interesse an die Untersucherin zur Prüfung der Einschlusskriterien und Untersuchung weitergeleitet.

## **B2. Verwendete Tests**

### **B2.1. SIDAM/MMSE**

#### SIDAM Leistungsteil - Testaufbau

Zaudig et al. entwickelten in den Jahren 1987 – 1989 im Max-Planck-Institut für Psychiatrie das strukturierte Interview zur Diagnose von Demenzen vom Alzheimer Typ, der Multiinfarkt-Demenz und Demenzen anderer Ätiologie (SIDAM). (Zaudig et al., 1996) Es stellt ein kurzes Screeninginstrument dar, mit welchem durch ein strukturiertes Vorgehen Demenzen frühzeitig und zuverlässig erfasst und der Schweregrad der kognitiven Einschränkungen quantifiziert werden kann. So wird eine Abgrenzung von „kognitiv nicht Beeinträchtigten“ (KKB), „kognitiv leicht Beeinträchtigten“ (LKB) und „Dementen“ (DEM) Personen ermöglicht. Durch den gesamten SIDAM ziehen sich die Algorithmen der Diagnoseklassifikationen DSM-III-R und ICD-10. SIDAM erlaubt, neben der Abgrenzung spezifischer Demenzdiagnosen nach DSM-III-R und ICD-10, auch die Verwendung als Messinstrument zur Erfassung von Veränderungen der kognitiven Fähigkeiten im Verlauf der

Erkrankung. SIDAM besteht aus mehreren Komponenten, die zu diesem strukturierten Interview zusammengefasst wurden:

1. Semistrukturierter klinischer Überblick
2. Leistungsteil, bestehend aus 55 standardisierten Fragen, wobei das Screening-Verfahren „Mini-Mental-Status-Test“ (MMSE, Mini-Mental-State-Exam) darin integriert ist.
3. Abschnitt zur klinischen Beurteilung unter Einbeziehung der Persönlichkeitseinschätzung und des psychosozialen Leistungsstand.

Für diese Studie wurde ausschließlich der Leistungsteil des SIDAM verwendet. Der Leistungsteil ist der wichtigste Abschnitt im SIDAM, will man einen umfassenden Eindruck von dem Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigung gewinnen, ohne dass die subjektive klinische Einschätzung und die klinische Erfahrung des Untersuchers hierbei eine wesentliche Rolle spielen. Die insgesamt 55 Aufgaben werden auf genau vorgeschriebene standardisierte Weise durch den Untersucher gestellt. Die Fragen prüfen verschiedene kognitive Leistungsbereiche, deren Bearbeitung Personen mit demenzieller Erkrankung Schwierigkeiten bereiten können. Die Leistungsbereiche umfassen kognitive Domänen wie örtliche und zeitliche Orientierung, kurzfristiges und mittelfristiges visuelles und verbales Gedächtnis, visuell konstruktive Praxis, Aufmerksamkeit, Abstrahierungsvermögen, Rechnen und Sprache (Sprachverständnis, Schreiben, Lesen, Wortfindung). Die 55 Aufgaben werden mit jeweils 1 Punkt bei richtiger Antwort und 0 Punkte bei falscher Antwort bewertet. Hieraus lässt sich ein Gesamtpunktwert von 55 Punkten (SIDAM-Score = SISCO) erheben.

Im SISCO integriert ist der Mini-Mental-Status-Test (MMSE) mit einer Gesamtpunktzahl von 30 Punkten. Der MMSE wurde von Folstein et al. 1975 als ein allgemeines Screening-Instrument zur globalen Erfassung der kognitiven



Funktionen entwickelt und stellt ein international weit verbreitetes Standard-Screeningverfahren in Klinik und Forschung dar. (Folstein et al., 1975)

Die maximal erreichbare Punktzahl im SISCO beträgt 55 Punkte. Hiervon entfallen 30 Punkte auf den MMSE. Je niedriger die erreichte Punktzahl ist, desto schwerwiegender ist die kognitive Beeinträchtigung zu bewerten. Je nachdem welches Diagnosesystem zu Grunde gelegt wird, empfehlen Zaudig et al. unterschiedliche cut-off-Punktwerte für SISCO und MMSE zur Einstufung der kognitiven Beeinträchtigung. Die jeweiligen Wertebereiche sollten entsprechend dem Diagnoseschlüssel verwendet werden, mit welchem die Diagnose klinisch gestellt wird.

Für diese Studie wurden für SISCO die Punktwertebereiche nach ICD-10 herangezogen. (siehe Tabelle 1) (Zaudig et al., 1996)

<b>Grad der kognitiven Beeinträchtigung</b>	<b>SISCO Punkte</b>	<b>Spezifität / Sensitivität %</b>
		<b>SISCO</b>
<b>KKB</b>	48-55	
<b>LKB</b>	34-47	Spez. 74,6 Sens. 81,1
<b>DEM</b>	0-33	Spez. 97,3 Sens. 94,0

**Tabelle 1.:** Empfohlene Punktwertebereiche (Zaudig et al., 1996) nach ICD-10 zur Bewertung des Grades der kognitiven Beeinträchtigung anhand der erreichten Gesamtpunktzahl in SISCO. Spezifität/Sensitivität der Trennpunkte von KKB/LKB und LKB/DEM.

(KKB: keine kognitive Beeinträchtigung, LKB: leichte kognitive Beeinträchtigung, DEM: Demenz, SISCO: SIDAM-Score)

## MMSE-Testaufbau

Als Marshal Folstein, Susan Folstein und Paul McHugh im Jahre 1975 den Mini-Mental-Status-Test (MMSE) veröffentlichten, erfolgte dies ursprünglich mit der Intention ein kurzes und praktisch leicht anzuwendendes Untersuchungsverfahren zur Untersuchung der kognitiven Leistungsfähigkeit psychiatrischer Patienten vorzustellen. (Folstein et al., 1975) Anhand von 206 Patienten mit unterschiedlichen Demenzsyndromen und psychiatrischen Erkrankungen (Bipolare affektive Störung, Schizophrenie, substanzassoziierte Persönlichkeitsstörung, Neurose) sowie 69 gesunden Kontrollpersonen stellten sie eine gute Reliabilität und Validität des MMSE zur Abgrenzung von kognitiv beeinträchtigten Patienten von gesunden Probanden fest, wenngleich das Untersuchungsverfahren keine ausführliche neuropsychologische Untersuchung ersetzt. Untersucht werden folgende sieben kognitive Domänen:

- Orientierung
- Gedächtnis
- Aufmerksamkeit
- Rechnen
- Sprache (Nachsprechen, Wortfindung, Lesen, Schreiben)
- Konstruktive Praxis
- Ausführung von Handlungsanweisung

Hierbei werden 30 Punkte in 11 Aufgabenkomplexen vergeben.

Als cut-off Grenze zur Unterscheidung zwischen kognitiv unauffälligen und kognitiv beeinträchtigten Probanden wurde von Folstein et al 1975 ein Punktwert von 24 Punkten vorgeschlagen. Seither wurden in zahlreichen Untersuchungen zur Testaussagefähigkeit, zur Trennschärfe zwischen den Schweregraden kognitiver Beeinträchtigung, zur Reliabilität und Validität verschiedene Vorschläge zu den cut-off-Werten gemacht. (siehe unten)

### Aussagefähigkeit von SIDAM und MMSE

Durch die exakt vorgegebene Fragestellung und Bewertung der richtig-falsch-Aufgaben des SISCO / MMSE wird eine sehr hohe Auswertungsobjektivität erreicht. In einer Untersuchung von 30 Probanden anhand des SISCO durch verschiedene Ärzte und „trainierte Laien“, zeigte eine Auswertung der Ergebnisse des SISCO eine durchschnittliche prozentuale Übereinstimmung von 87,4% zwischen den Ärzten untereinander und eine durchschnittliche Übereinstimmung von 87,7% zwischen Ärzten und Laien. Die durchschnittliche prozentuale Übereinstimmung für die Teilaufgaben des Mini-Mental-Status-Test lag bei 90%. Insgesamt wird der SISCO als Screeninginstrument zur Anwendung durch trainierte Laien als geeignet bewertet. (Zaudig et al., 1996)

Auch in Bezug auf die Früherkennung einer demenziellen Entwicklung zeigte sich SIDAM insofern als ein nützliches Verfahren, als dass Testpersonen mit einem auffälligen SIDAM-Punktwert in einem vier-Jahres Nachuntersuchungsintervall, jährlich ein signifikant höheres Risiko hatten, an einer Demenz zu erkranken, als Personen mit einem initial unauffälligen SIDAM-Ergebnis. (Bickel et al., 2007)

Burkart et al. zeigten anhand einer Vergleichsstudie der in Deutschland häufig verwendeten Demenz- Screening-Testverfahren SIDAM, MMSE und ADAS (Alzheimer's Disease Assessment Scale), bei 71 Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer Typ und 73 gesunden Kontrollpersonen, dass der MMSE dem SIDAM und ADAS zur Unterscheidung zwischen Demenzkranken und Gesunden überlegen ist. (Burkart et al., 1998)

Der Mini Mental Status Test ist das international am häufigsten verwendete und wohl am besten untersuchte psychometrische Testverfahren für Screening und Diagnostik einer kognitiven Beeinträchtigung. (Malloy et al., 1997; Woodford and George, 2007)

In der praktischen Anwendung wird der MMSE als ein Screeningverfahren zur Detektion von kognitiven Defiziten aufgefasst, wobei sich bei Vorliegen von

Auffälligkeiten eine ausführliche neuropsychologische Untersuchung anschließen soll.

Die Zielsetzung eines kurzen bedside-Screeningverfahrens zur Abgrenzung von dementen Personen, gegenüber Gesunden sowie Quantifizierung des Demenzgrades, wird dem Test insgesamt zugesprochen.

Hierbei zeigt sich insbesondere zur Erfassung von Patienten mit einer mittelschweren bis schweren kognitiven Beeinträchtigung eine hohe Sensitivität, die mit besseren kognitiven Leistungen abnimmt. Im Verlauf wird diese niedrigere Sensitivität für die Erfassung von leichter kognitiver Beeinträchtigung wiederholt von verschiedenen Autoren als Schwachpunkt des MMSE diskutiert. (Giordani et al., 1990; Pernecky et al., 2006; Tombaugh and McIntyre, 1992) Obwohl dem MMSE in der Literatur generell eine gute Fähigkeit für die Erfassung kognitiver Defizite zugesprochen wird, führen mehrere Autoren auch als Kritikpunkt die Anfälligkeit des MMSE für systematische Fehler in Abhängigkeit von der Ausbildung, des Alters, des sozioökonomischen sowie kulturellen Hintergrundes auf. (Anthony et al., 1982; Brayne and Calloway, 1990; Crum et al., 1993; Espino et al., 2001; Tombaugh and McIntyre, 1992) Dies führte nicht nur zu verschiedenen Vorschlägen für cut-off Punktwertebereiche für die Abgrenzung zwischen den verschiedenen Graden kognitiver Beeinträchtigung, sondern auch zu Versuchen diese Bias anhand von, z.B. Korrekturformeln für bestimmte ethnische Gruppen oder Normwerte entsprechend Alter und Schulbildung, zu korrigieren. (Mungas et al., 1996, Crum et al., 1993; Dufouil et al., 2000; Grigoletto et al., 1999; Kukull et al., 1994) Eine Verschlechterung des Leistungsergebnisses im MMSE im zeitlichen Verlauf hingegen, scheint mit hoher Sensitivität das Vorliegen eines dementiellen Syndroms zu erfassen. (Hensel et al., 2009) Trotz dieser Kritikpunkte wird im Allgemeinen in der Literatur der ursprünglich von Folstein et al. vorgeschlagene Punktwert von 24 Punkten als cut-off für das Vorliegen einer kognitiven Beeinträchtigung akzeptiert. Anthony et al. 1982 beschreiben

eine Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 82% bei diesem cut-off-Wert unter stationären Patienten einer allgemeininternistischen Abteilung. (Anthony et al., 1982; Dick et al., 1984; Tombaugh and McIntyre, 1992) So wird für diese hier vorliegende Untersuchung ebenfalls dieser cut-off-Wert von 24 Punkten angewandt. Folglich werden Punktwerte von 0-23 Punkte im MMSE als Hinweis für das Vorliegen einer dementiellen Entwicklung bei unserer Probandenstichprobe interpretiert. Da das Erfassen von leichten kognitiven Defiziten, wie bereits oben erwähnt, als Schwachpunkt des MMSE angesehen wird, und der cut-off Wert von 24 Punkte oft als zu wenig sensitiv für leichte kognitive Defizite angesehen wird, wählten wir, in Anlehnung an die Altersstruktur der Probandenstichprobe, einen in der Literatur mehrfach vorgeschlagenen cut-off-Punktwert von 26 Punkte zur Abgrenzung von kognitiv leicht Beeinträchtigten (24-26 Punkte) und kognitiv unauffälligen (27-30 Punkte) (siehe Tabelle 2). (Kukull et al., 1994; Monsch et al., 1995; Perneczky et al., 2006)

<b>Grad der kognitiven Beeinträchtigung</b>	<b>MMSE Punkte</b>
<b>KKB</b>	27-30
<b>LKB</b>	24-26
<b>DEM</b>	0-23

**Tabelle 2.:** Punktwertbereiche im MMSE für die Einstufung der Probanden in verschiedene Schweregrade kognitiver Beeinträchtigung in der vorliegenden Untersuchung.

(KKB: keine kognitive Beeinträchtigung, LKB: leichte kognitive Beeinträchtigung, DEM: Demenz, MMSE: Mini Mental Status Test)

## **B2.2. The Executive Interview (EXIT-25)**

### Testaufbau

The Executive Interview (EXIT-25) wurde von Donald R. Royall 1992 als ein Bedside-Test zur Erfassung von Störungen der exekutiven Kontrollfunktionen (ECF) erstellt. (Royall et al., 1992) EXIT-25 besteht aus 25 Aufgaben (siehe Tabelle 3), die in standardisierter Form vom Untersucher gestellt werden und entsprechend Anleitung mit jeweils 0 Punkte, 1 Punkt oder 2 Punkte bewertet werden. Der maximal höchste erreichbare Punktwert beträgt 50 Punkte, wobei höhere Punktwerte für ein auffälliges Ergebnis im Sinne einer Störung der exekutiven Kontrollfunktionen und somit Hinweise für eine Störung des frontalen Kortex bzw. frontalen Systems stehen. Ein cut-off -Wert von 15 Punkten wird zur Diskriminierung von Personen mit Störung der exekutiven Kontrollfunktionen und unauffälligen Personen vorgeschlagen. (Royall et al., 1992)

<b>EXIT-25-Aufgabe</b>	<b>Geprüfte Funktion</b>
1. Aufgabe „Nummer-Buchstabe“	Aufmerksamkeitskontrolle, kognitive Umstellfähigkeit
2. Verbale Flüssigkeit	Eigeninitiative, Problemlösendes Denken, Arbeitsgedächtnis, Impulskontrolle
3. Flüssigkeit des Zeichnens	Siehe Aufgabe 2
4. Wiederholen anomaler Sätze	Impulskontrolle, Aufmerksamkeitskontrolle
5. Thematische Perzeption	Eigeninitiative, Aufmerksamkeit, Abstraktionsvermögen.
6. Prüfung der Gedächtnisleistung / Ablenkung	Aufmerksamkeitskontrolle, Gedächtnis, Affekt-Impulskontrolle,
7. Ermittlung von Interferenz	Aufmerksamkeitskontrolle
8. Automatisches Verhalten I	Impulskontrolle
9. Automatisches Verhalten II	Impulskontrolle
10. Greifreflex	Affekt-/Impulskontrolle
11. Soziale Gewohnheit I	Problemlösendes Denken, Aufmerksamkeitskontrolle
12. Mangelnde motorische Persistenz	Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeitskontrolle
13. Schnauzen-Reflex	Affekt-/Impulskontrolle
14. Aufgabe „Finger-Nase-Finger“	Aufmerksamkeitskontrolle, Affekt-/ Impulskontrolle
15. Wechselnde Ausführung (Go/No-go)	Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeitskontrolle, Impulskontrolle
16. Echopraxie	Affekt- Impulskontrolle
17. Sequenz der Handbewegungen nach Luria I	Aufmerksamkeitskontrolle, Affekt- /Impulskontrolle, Arbeitsgedächtnis, Eigeninitiative
18. Sequenz der Handbewegungen nach Luria II	Siehe Aufgabe 17
19. Greif-Aufgabe	Problemlösendes Denken
20. Echopraxie II	Affekt- /Impulskontrolle
21. Aufgabe mit komplexen Anweisungen	Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeitskontrolle, Eigeninitiative
22. Aufgabe zur Umkehrung der seriellen Reigenfolge	Aufmerksamkeitskontrolle, Arbeitsgedächtnis
23. Zählaufgabe	Affekt- /Impulskontrolle, Aufmerksamkeitskontrolle
24. Utilisationsverhalten	Affekt- /Impulskontrolle
25. Imitationsverhalten	Affekt- /Impulskontrolle

**Tabelle 3.:** Zusammensetzung des EXIT-25. Die einzelnen Aufgaben dienen der Erfassung unterschiedlicher Störungen der exekutiven Kontrollfunktionen. (EXIT-25: The Executive Interview)

### Testaussagefähigkeit von EXIT-25

Wie bereits bei SIDAM und MMSE wird auch beim EXIT-25 durch die standardisierten Aufgabenstellungen und der vorgegebenen Auswertung durch Punktvorgaben eine hohe Auswertungsobjektivität erreicht. Durch D. Royall et al. wird die interrater Reliabilität mit  $r=.90$  angegeben. (Royall et al., 1992) EXIT-25 weist eine signifikante Korrelation mit anderen klassischen Untersuchungsmethoden zur Erfassung von Störungen der exekutiven Kontrollfunktionen, wie dem Stroop-Test (Farben-Wort-Interferenztest), der verbalen Wortflüssigkeit (Kategorie, Buchstaben) und dem Frontal Behavioral Inventory (FBI) auf. (Stokholm et al., 2005) Klinisch korrelierte EXIT-25 mit dem Ausmaß an Pflegebedürftigkeit bei Senioren einer Seniorenwohnanlage mit unterschiedlich intensiven Pflegebereichen (Royall et al, 1992). Auch bei einer Untersuchung von 547 selbständig lebenden Senioren (> 70Jahre) über einen Zeitraum von 3 Jahren, zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einer Verschlechterung des Leistungsergebnisses im EXIT-25 und einer Zunahme der Hilfsbedürftigkeit bei den Aktivitäten des täglichen Lebens. (Royall et al., 2004) Der MMSE weist bei der Erfassung von Störungen der Exekutivfunktionen, gegenüber den klassischen Untersuchungsmethoden exekutiver Dysfunktion, eine Schwäche auf. Dagegen erzielen Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ auch auffällige Ergebnisse im EXIT-25 und in anderen Testbatterien zur Erfassung frontaler Funktionsstörungen (z.B. Frontal Assessment Battery (FAB)). Hierbei scheinen sich der EXIT-25 und der MMSE gut zu ergänzen, um kognitive Defizite zu erfassen und zwischen Patienten mit Alzheimer Demenz und anderen kortikalen Demenzen wie z.B. die frontotemporale Demenz zu unterscheiden. (Royall et al., 1994; Woodford and George, 2007)



## **B2.3. Das Applauszeichen (Le signe de l'applaudissement)**

### Theoretischer Hintergrund / Testhypothesen

Das Applauszeichen wurde im Jahre 2002 von der Arbeitsgruppe um Bruno Dubois erstmals als ein einfaches klinisches Zeichen zur Erfassung des atypischen Parkinsonsyndroms, Progressive supranukleäre Blickparese (Progressive supranuclear palsy; PSP), beschrieben. Durch die Arbeitsgruppe wurden 42 Patienten mit PSP, 17 Patienten mit idiopathischem Parkinson Syndrom, 24 Patienten mit frontotemporaler Demenz, sowie 39 gesunde Kontrollpersonen untersucht. Hierbei zeigte sich, dass lediglich die Patienten mit PSP ein positives und damit pathologisches Applauszeichen aufwiesen. Bei den anderen untersuchten Personen war das Applauszeichen negativ und damit unauffällig, wovon eine hohe Spezifität des positiven Applauszeichens für die Progressive supranukleäre Blickparese abgeleitet wurde. (Dubois et al., 2005, Slachevsky et al., 2002)

Als möglicher pathophysiologischer Erklärungsansatz des Applauszeichens, welches eine perseverierte, automatisierte, gleichförmige Bewegungsabfolge darstellt, wird von Dubois und Kollegen eine Störung frontaler Exekutivfunktionen, mit Schwierigkeiten die Bewegungsabfolge mit dreifachem Applaudieren zu planen, und dem gleichzeitigen Vorliegen einer Basalganglienstörung, mit Unfähigkeit eine initiierte automatisierte Bewegungsabfolge zu unterbrechen, vermutet. Es wird weiterhin aufgeführt, dass neuroanatomische und funktionelle Studien bei PSP Funktionsstörungen des frontalen Kortex, der Basalganglien und des Hirnstammes nachweisen, die zu einer ausgedehnten kortikalen-subkortikalen Dysfunktion führen und somit den pathophysiologischen Erklärungsansatz stützen. (Dubois et al., 2005)

Dieser Erklärungsansatz des pathologischen Applauszeichens als Folge einer Degeneration subkortikaler Strukturen wird durch das Argument von Dubois et al. gestützt, dass in seiner Untersuchung die Patienten mit einer primär kortikal

degenerativen Erkrankung, wie die frontotemporale Demenz, ein unauffälliges Applauszeichen erzielen.

### Testausführung

Für eine standardisierte Testdurchführung und Erfassung des Untersuchungsergebnisses des Applauszeichens wurde von der Verfasserin dieser Dissertation ein Untersuchungsbogen nach Vorlagen von Bruno Dubois (Dubois et al., 2005, e-mail-Korrespondenz) für diese Studie erstellt. (siehe Anhang).

Das Applauszeichen wird in zwei aufeinander folgenden Durchgängen getestet, wobei vor jedem Durchgang der Untersucher jeweils eine vorformulierte mündliche Anweisung gibt und das Applauszeichen einmal vorführt, bevor der Proband aufgefordert wird den Applautest auszuführen.

Zur Ausführung des ersten Durchgangs des Applauszeichens wird die Versuchsperson zunächst über die Aufgabenstellung mit folgenden Worten informiert: **„Bitte klatschen Sie 3 mal hintereinander so schnell wie möglich in die Hände. Sie sollen nur 3 mal klatschen. Ich werde es Ihnen jetzt vorführen.“** Im Anschluss führt der Untersucher die Aufgabe einmal vor und gibt dann folgende Anweisung: **„Bitte klatschen Sie nun wie ich 3 mal in die Hände“**.

Für den zweiten Durchgang des Applauszeichens erfolgt eine erneute Vorführung des Untersuchungsvorgangs mit folgender Anweisung: **„Bitte passen Sie noch einmal auf. Sie sollen es genauso machen wie ich.“** Nach Vorführung des Applauszeichens, gibt der Untersucher erneut die Anweisung: **„Bitte klatschen Sie nun wie ich 3 mal in die Hände“**.

Bei der Durchführung des Applauszeichens ist darauf zu achten, dass der Klatschvorgang jeweils so schnell, wie es dem Patienten möglich ist, durchgeführt wird. Dies erfolgt unter der Vorstellung, dass unter dem Aspekt der Geschwindigkeit eine automatisierte Bewegungsabfolge losgelöst wird (siehe oben) und somit das bewusste, langsame, jeweilige Aneinanderführen der

Hände und Mitzählen des Applaudierens vermieden werden soll.

### Bewertung

Nach der Durchführung des Applauszeichens wird die Leistung mit einem Punktesystem von null Punkte bis drei Punkte bewertet. Klatscht der Proband genau dreimal so schnell wie möglich in die Hände, so liegt ein unauffälliges (bzw. negatives) Applauszeichen vor und wird mit null Punkten bewertet. Das Applauszeichen gilt als pathologisch (bzw. positiv, PAS), wenn mehr als dreimal applaudiert wird und somit ein Gesamtpunktwert  $\geq 1$  erreicht wird. Klatscht der Proband vier- oder fünfmal, erzielt er einen Punkt. Zwei Punkte werden vergeben, wenn die Versuchsperson öfter als fünfmal klatscht, jedoch selbständig wieder aufhört und drei Punkte, wenn die Versuchsperson nicht mehr selbständig aufhört zu klatschen, beziehungsweise wenn erst nach Aufforderung durch den Untersucher das Applaudieren beendet wird.

Falls die Versuchsperson weniger als dreimal applaudiert wird der Versuch nicht gewertet und die Testausführung entsprechend der Anleitung des Untersuchungsbogens (siehe Anhang) von neuem begonnen.

Ein Durchgang wird ebenso aus der Wertung genommen und wiederholt, wenn die Versuchsperson offensichtlich nicht so schnell wie möglich applaudiert.

## **B2.4. Revidierte Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS-R)**

Die Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS) wurde Mitte der 90er Jahre auf der Grundlage der bereits etablierten Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) und ALS Severity Scale entwickelt. Sie erfasst das Ausmaß der funktionellen Einschränkungen anhand klinischer Beurteilung von 10 Symptombereichen, die im Krankheitsverlauf der ALS

betroffen sind und wird auch zur Verlaufsdokumentation der Erkrankung in Klinik und Forschung herangezogen. Im Jahre 1999 wurde die ALSFRS durch Cedarbaum et al. überarbeitet und um die Bewertung der Atemfunktion erweitert (ALSFRS-R). In der ursprünglichen Version erschien die Beurteilung der Atmung, in Anbetracht des schweren Ausmaßes der Symptomatik auf die Lebensqualität und im Verhältnis zur Bewertung der motorischen Defizite an den Extremitäten, unterrepräsentiert. (Cedarbaum et al., 1999) Die Symptombereiche der ALSFRS-R beziehen sich auf bulbäre Symptomatik (Speichelfluss, Sprache, Schluckfunktion), Feinmotorik (Ankleiden / Körperhygiene, Handschrift, Essen schneiden), Grobmotorik (Umdrehen im Bett, Gehen, Treppen steigen) und Atemfunktion (Dyspnoe, Orthopnoe, Respiratorische Insuffizienz). Jede Funktion wird mit einem Punktwert zwischen 0-4 Punkte bewertet, wobei 4 Punkte für eine uneingeschränkte Funktion und 0 Punkte für Funktionsverlust steht. Die maximal erreichbare Punktzahl sind 48 Punkte und steht für eine funktional uneingeschränkte motorische Funktion.

Die ALSFRS-R korreliert gut mit Messungen der Lungenkapazität sowie objektiver Bestimmung der Muskelkraft und weist eine sehr hohe Bewertungsobjektivität und Konsistenz der Ergebnisse auf. (Kaufmann et al., 2007, Cedarbaum and Stambler, 1997) Durch die gute Übereinstimmung des ALSFRS-Punktwertes mit dem klinischen Schweregrad der Erkrankung können auch Rückschlüsse auf die Überlebensprognose gezogen werden. (Coco et al., 2007; Kaufmann et al., 2005; Kimura et al., 2006)

### **B3. Analyse der Krankenakten**

Demographische Daten sowie Daten über den Zeitpunkt des Beginns der Erkrankung, das Erstsymptom und durchgeführte Diagnostik wurden aus der jeweiligen Patientenakte, die in der Neurologischen Klinik und Poliklinik im Klinikum der Universität München, Campus Großhadern aufbewahrt werden gewonnen.

### **B4. Studiendesign**

Die neuropsychologische Untersuchung aller Patienten und Kontrollpersonen wurde ausschließlich durch die Verfasserin dieser Dissertationsarbeit durchgeführt.

Sowohl die Patientengruppe als auch die Kontrollgruppe führten die Tests in derselben Reihenfolge durch. Beginnend mit dem Fragenkollektiv des EXIT-25, folgten die Aufgaben des SIDAM-Leistungsteil/MMSE und schließlich wurde das Applauszeichen in zwei Durchgängen ausgeführt.

Vor Beginn der Untersuchung wurden Patienten und Kontrollpersonen darauf hingewiesen, dass die Aufgaben durch die Untersucherin in standardisierten, durch die Tests vorgegebenen Formulierungen gestellt werden. Weiterhin wurden die Probanden darüber informiert, dass einige Aufgaben in den Tests keine Wiederholung der Fragestellung vorsehen. Es wurde vereinbart, dass bei Rückfragen bezüglich der Aufgabenstellung die Untersucherin entweder die Aufgabenstellung wiederholt, falls dies der Test zulässt, oder mit den Worten: „Wie Sie die Aufgabe aufgefasst haben“ antwortet. Die untersuchte Person löst dann die Aufgaben nach eigenem Ermessen, wie sie verstanden wurden.

Mit Ausnahme derjenigen Aufgaben in EXIT-25, welche eine genaue Zeitvorgabe zur Ausführung der Fragestellung angeben, wurde entsprechend der Durchführungsanleitung von EXIT-25 (The Executive Interview (EXIT-

25)<sup>©Royall, 1992</sup>) und SIDAM (Zaudig et al., 1996) kein Zeitlimit für die gesamte Untersuchung gesetzt. Die Zeit der Testdurchführung wurde bei den Untersuchungen der Probanden nicht genommen, lag jedoch bei allen Probanden sicher unter einer Stunde. Für den SIDAM/MMSE wird durch Zaudig et al. ein Zeitaufwand von ca. 15-19 Minuten angegeben und für den EXIT-25 ca. 15 Minuten. (Royall et al., 1992) Die ALSFRS-R wurde im Rahmen der Routineuntersuchung beim ambulanten Kontrolluntersuchungstermin bei den ALS-Patienten erhoben.

## **B5. Statistische Auswertung**

Alle Daten, die durch die Durchführung der neuropsychologischen Tests und durch die Aktenauswertung erhoben wurden, wurden in Microsoft Excel Tabellen übertragen. Die statistische Auswertung erfolgte unter Anwendung der Software GraphPad InStat 3.0 für Windows. Neben beschreibender Statistik wurde zum Vergleich von zwei ordinal skalierten Datenreihen der verteilungs-unabhängige Mann-Whitney-U-Signifikanztest verwendet. Zur Feststellung von Zusammenhängen bei nicht parametrischen Daten erfolgte die Anwendung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman. Das Signifikanzniveau wurde bei  $p < 0,05$  festgelegt.

Die Erstellung der Graphen erfolgte anhand der Software GraphPad Prism Version 4 und MATLAB 5.3 VERSION 11.

## **C Ergebnisse**

### **C1. Beschreibung des Patienten- und Kontrollpersonenkollektivs**

Von den untersuchten 22 Patienten in der Ambulanz für Motoneuron-erkrankungen des Klinikum Großhadern waren 7 (31,9%) Patienten weiblich und 15 (68,1%) männlich. Entsprechend dem Geschlecht und dem Alter wurden 22 gesunde Kontrollpersonen zugeordnet. Das mittlere Alter der ALS-Patienten zum Untersuchungszeitpunkt beträgt 65,0 Jahre mit einem Median von 68,5 Jahren und einer Standardabweichung von 10,4 Jahren. In der Gruppe der Kontrollpersonen beträgt das mittlere Alter 64,3 Jahre. Der Median liegt bei 68,5 Jahren und die Standardabweichung bei 10,3 (siehe Tabelle 4). Ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Alters der Patienten- und Kontrollgruppe ergibt sich hierbei nicht. Der jüngste eingeschlossene Patient ist weiblich mit 37,9 Jahren, der älteste männlich mit 77,2 Jahren. Das mittlere Alter der eingeschlossenen weiblichen Patienten liegt um 3 Jahre unter dem mittleren Alter der männlichen Patienten, wobei der Altersunterschied nicht statistisch signifikant ist.

<b>ALS-Patienten</b>	<b>Anzahl (%)</b>	<b>Mittelwert (Jahre) ± SD</b>	<b>Median (Jahre)</b>	<b>Minimum (Jahre)</b>	<b>Maximum (Jahre)</b>
männlich	15 (68,1)	65,9 ± 9,1	70,6	50,6	77,2
weiblich	7 (31,9)	62,9 ± 13,3	64,3	37,9	76,4
insgesamt	22	65,0 ± 10,4	68,5	37,9	77,2
<b>Kontrollpersonen</b>					
männlich	15 (68,1)	64,5 ± 9,5	64,6	49,9	79,5
weiblich	7 (31,9)	63,8 ± 12,7	68,8	38,8	73,4
insgesamt	22	64,3 ± 10,3	66,8	38,8	79,5

**Tabelle 4.:** Alter der ALS-Patienten und Kontrollpersonen zum Untersuchungszeitpunkt.

(SD: Standardabweichung)

## **C2. Beschreibung des Krankheitsverlaufs**

### **C2.1. Die Verteilung der Diagnosewahrscheinlichkeiten nach El Escorial zum Untersuchungszeitpunkt**

Am Tag der neuropsychologischen Untersuchung wurden alle Patienten entsprechend der revidierten El Escorial Konsensus Kriterien für die Diagnose der ALS nach Brooks et al., (Brooks et al., 2000) den Kategorien der Diagnosewahrscheinlichkeit zugeordnet. (siehe Anhang)

Entsprechend erfüllten 14 Patienten (63,6%) die Kriterien für die Einstufung „Definitive ALS“, 6 Patienten (27,3%) die Kriterien für die Einstufung „Wahrscheinliche ALS“ und 2 Patienten (9,1%) die Kriterien für die Einstufung



„Wahrscheinliche laborgestützte ALS“. Im Verlauf der folgenden 12 Monate nach dem Untersuchungszeitpunkt trafen die Kriterien zur Einstufung in „Definitive ALS“ bei allen eingeschlossenen Patienten zu.

## **C2.2. Krankheitsdauer und Verlaufsform der ALS zum Untersuchungszeitpunkt**

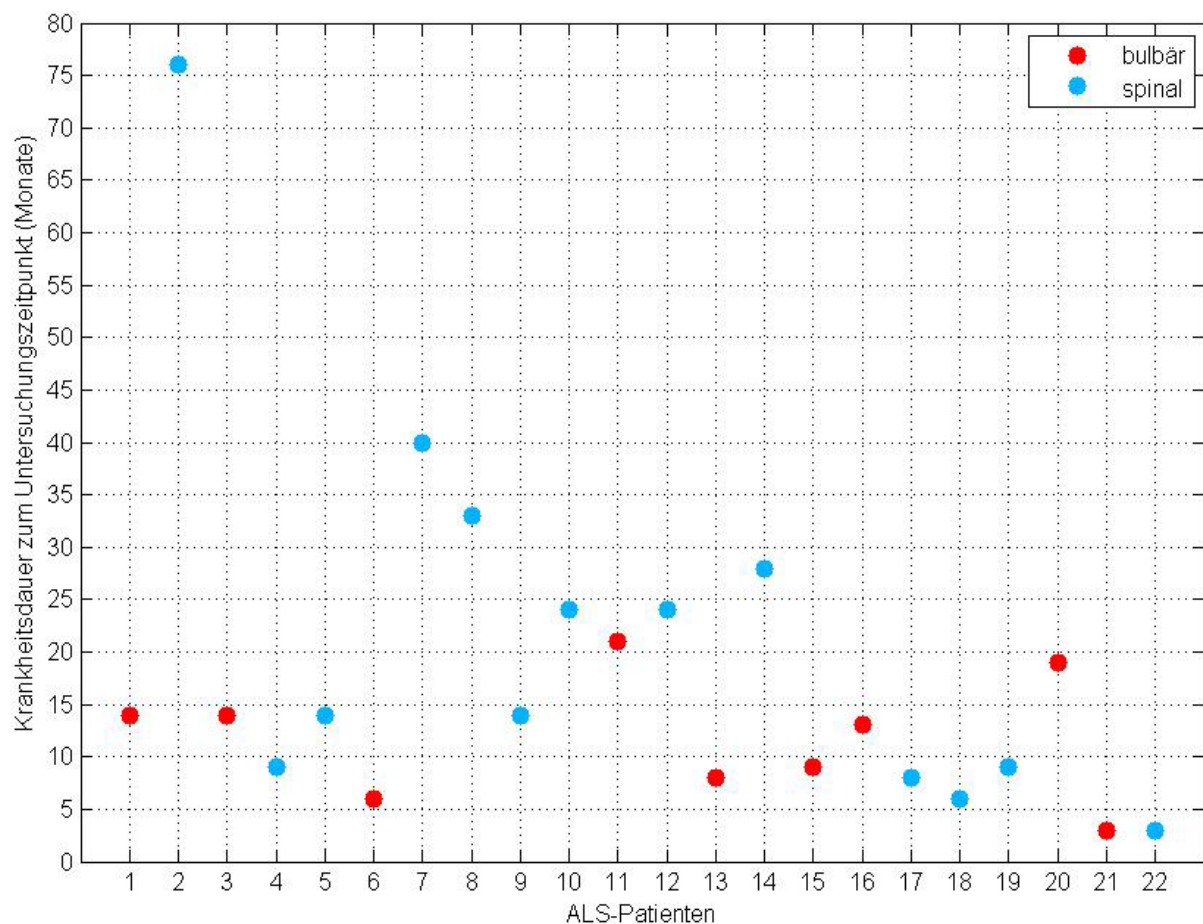
Anamnestisch verneinen alle eingeschlossenen Patienten das Auftreten von ALS oder „Lähmungserkrankungen“ in der Familie, so dass bei allen Patienten von einer sporadischen Form auszugehen ist. Eine genetische Untersuchung liegt bei keinem der Patienten vor.

Bei 13 Patienten konnten Monat und Jahr, an welchen erste Symptome bemerkt wurden, anhand der Dokumentation in den Akten beziehungsweise durch Angabe der Patienten genau erfasst werden. Vier Patienten gaben als Symptombeginn eine Jahreszeit an und 5 Patienten bezogen sich auf die Einteilung Anfang/Mitte/Ende des Jahres. Die beiden letztgenannten Gruppen wurden gebeten, sich auf einen Monat festzulegen. Hieraus ergibt sich zum Zeitpunkt der Untersuchung eine mittlere Krankheitsdauer von 18,0 Monaten mit einer Standardabweichung von 16,2. Der Median liegt bei 14 Monaten. Die Zeiten der Krankheitsdauer, vom Zeitpunkt als Symptome bemerkt wurden bis zum Untersuchungszeitpunkt, umfassen eine Spannbreite von 3 Monaten als Minimum bis 76 Monate als Maximum (siehe Abb.1). Der Patient mit der längsten Krankheitsdauer (76 Monate) leidet an einer langsamen Verlaufsform der ALS mit spinalem Beginn und wird entsprechend der El Escorial Kriterien der Kategorie „Definitive ALS“ zugeordnet. Die Zeitspanne bis zum Patienten mit der zweitlängsten Krankheitsdauer (40 Monate) in diesem Kollektiv beträgt 36 Monate.

9 Patienten (40,9%) entwickelten eine bulbäre Erstmanifestation der ALS (bulbäre Form). 13 Patienten (59,1%) bemerkten erste Symptome an den

Extremitäten (spinale Form), wobei hier 5 Patienten an den Armen und 8 Patienten an den Beinen erstmals Paresen bemerkten. Zum Zeitpunkt der Untersuchung weisen 17 Patienten (77%) klinisch Bulbärsymptome auf.

Bei der Bewertung der funktionellen Einschränkungen betrug die Spannbreite der vergebenen Punkte in der ALSFRS-R 26 (Minimum) bis 46 (Maximum) Punkte. Der Mittelwert liegt bei 36,2 Punkten mit einer Standardabweichung von 4,7. Der Median beträgt 36 Punkte.

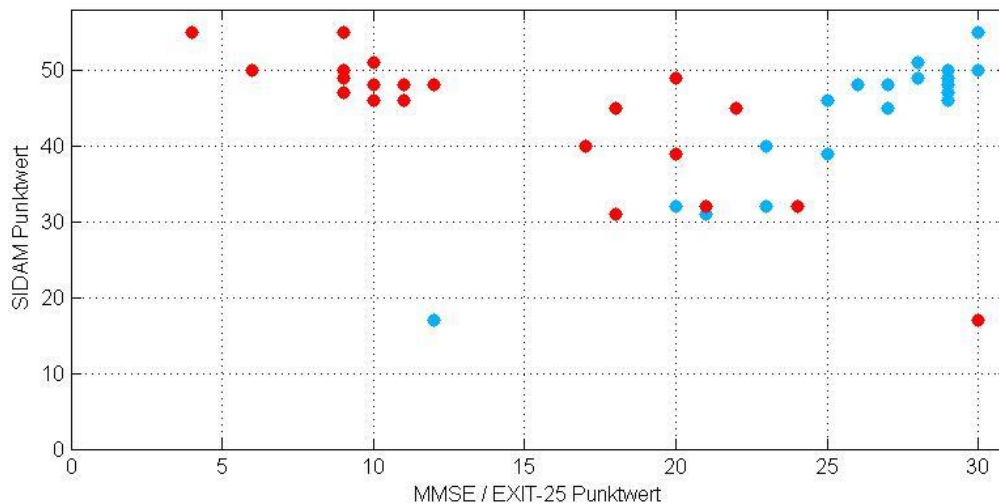


**Abb.1.:** Darstellung der Krankheitsdauer und ALS-Verlaufsform der Patientengruppe zum Untersuchungszeitpunkt.

## **C3. Beschreibung der Untersuchungsergebnisse**

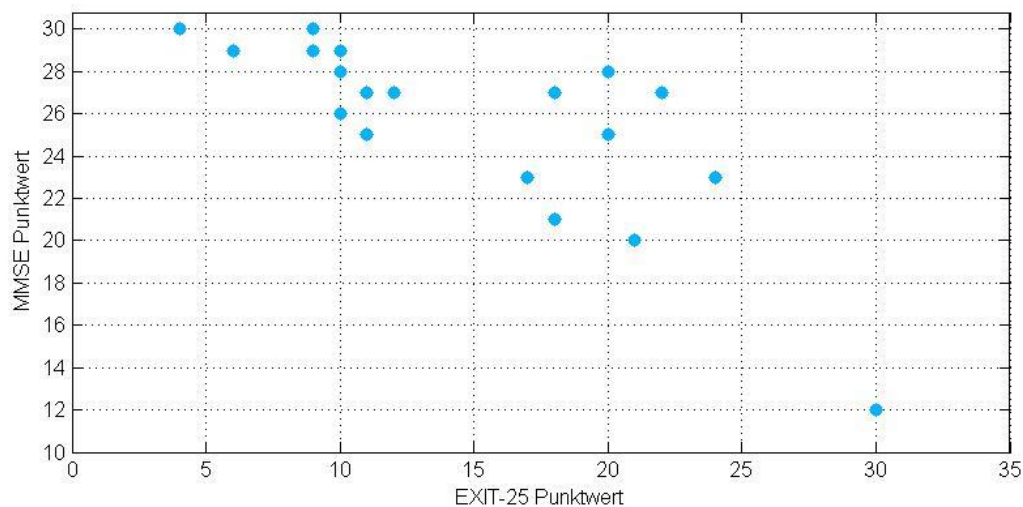
### **C3.1. Vergleich der neuropsychologischen Untersuchungen**

Beim Vergleich der erzielten Testergebnisse von SIDAM-Leistungsteil und MMSE zeigt sich eine signifikant positive Korrelation (Korrelationskoeffizient nach Spearman,  $r = 0.8573$ ;  $p < 0.0001$ ). (siehe Abb.2) Somit sind niedrige Punktwerte im SIDAM mit niedrigen Punktwerten im MMSE verbunden (niedrigere Punktwerte entsprechen stärkeren kognitiven Defiziten). Zudem korreliert Exit-25 negativ mit SIDAM ( $r = -0.8079$ ;  $p < 0.0001$ ) (siehe Abb.2) und MMSE ( $r = -0.8294$ ;  $p < 0.0001$ ) (siehe Abb.3) (Korrelationskoeffizient nach Spearman), d.h. hohe Werte im Exit-25 sind mit niedrigen Werten im SIDAM und MMSE verbunden. Da ein größerer Punktwert im Exit-25 für eine stärkere Beeinträchtigung der exekutiven Kontrollfunktionen steht, weist dieser Zusammenhang darauf hin, dass Patienten mit schlechterem Ergebnis im SIDAM/MMSE auch tendenziell mehr Aufgaben des EXIT-25 falsch ausführen. Die Ergebnisse in SIDAM, MMSE und Exit-25 korrelieren nicht mit dem Alter, der Krankheitsdauer der Patienten oder dem klinischen Schweregrad der Defizite, erfasst durch den ALSFRS-R (Korrelationskoeffizient nach Spearman).



**Abb.2.:** Die erzielten Ergebnisse der ALS-Patienten im SIDAM korrelieren positiv mit den Ergebnissen im MMSE (blau) und negativ mit den Ergebnissen im EXIT-25 (rot).

(SIDAM: strukturiertes Interview zur Diagnose von Demenzen vom Alzheimer Typ, der Multiinfarkt-Demenz und Demenzen anderer Ätiologie; EXIT-25: The Executive Interview; MMSE: Mini Mental Status Test.)



**Abb.3.:** Die erzielten Ergebnisse der ALS-Patienten im MMSE korrelieren negativ mit den Ergebnissen im Exit-25.

(EXIT-25: The Executive Interview; MMSE: Mini Mental Status Test.)

### **C3.2. Ergebnisse des SIDAM / MMSE**

Die Auswertung der erreichten Punktwerte im SIDAM-Leistungsteil erfolgten entsprechend den Empfehlungen von M. Zaudig, W. Hiller et al., SIDAM-Handbuch nach dem Diagnoseschlüssel ICD-10 (siehe Kapitel B2.1, Tabelle 1). (Zaudig et al., 1996) Die Auswertung der Ergebnisse des MMSE erfolgte entsprechend gängigen Empfehlungen in der Literatur, wie in Kapitel B2.1 erläutert wird. (siehe Tabelle 2)

Der erzielte Mittelwert im SIDAM beträgt in der Patientengruppe 44,1 Punkte und in der Kontrollgruppe 51,2 Punkte, was einen statistisch signifikanten Unterschied aufweist ( $p < 0,01$ , Mann-Whitney-Test) (siehe Tabelle 5). Auch die mittleren Ergebnisse im MMSE weisen zwischen Patientengruppe mit 26,1 Punkten und Kontrollgruppe mit 28,7 Punkten einen signifikanten Unterschied auf ( $p = 0,013$ , Mann-Whitney-Test).

Im untersuchten Patientenkollektiv werden vier Patienten (18,2%) entsprechend der Bewertungstabelle für SIDAM und MMSE als „dement“ eingestuft ( $< 34$  bzw.  $< 24$  Punkte). Ein weiterer ALS-Patient gilt mit 23 Punkten im MMSE ebenfalls als „dement“, erreicht jedoch mit 40 Punkten im SIDAM nach den Bewertungskriterien die Einstufung „leicht kognitiv beeinträchtigt“. (siehe Abb.4 und Abb.5) Alle fünf oben beschriebenen ALS-Patienten erzielen auch auffällige Ergebnisse im Exit-25. Der Altersmittelwert der als „dement“ eingestuften vier Patienten beträgt 65,9 Jahre (73,4 Jahre, 75,1 Jahre, 61,8 Jahre und 53,1 Jahre). Die mittlere Krankheitsdauer beträgt 7,8 Monate (14 Monate, 8 Monate, 6 Monate und 3 Monate). Der Mittelwert in der funktionellen Beurteilung in der ALSFRS-R Skala beträgt 35,8 Punkte (31 Punkte, 32 Punkte, 36 Punkte und 44 Punkte).

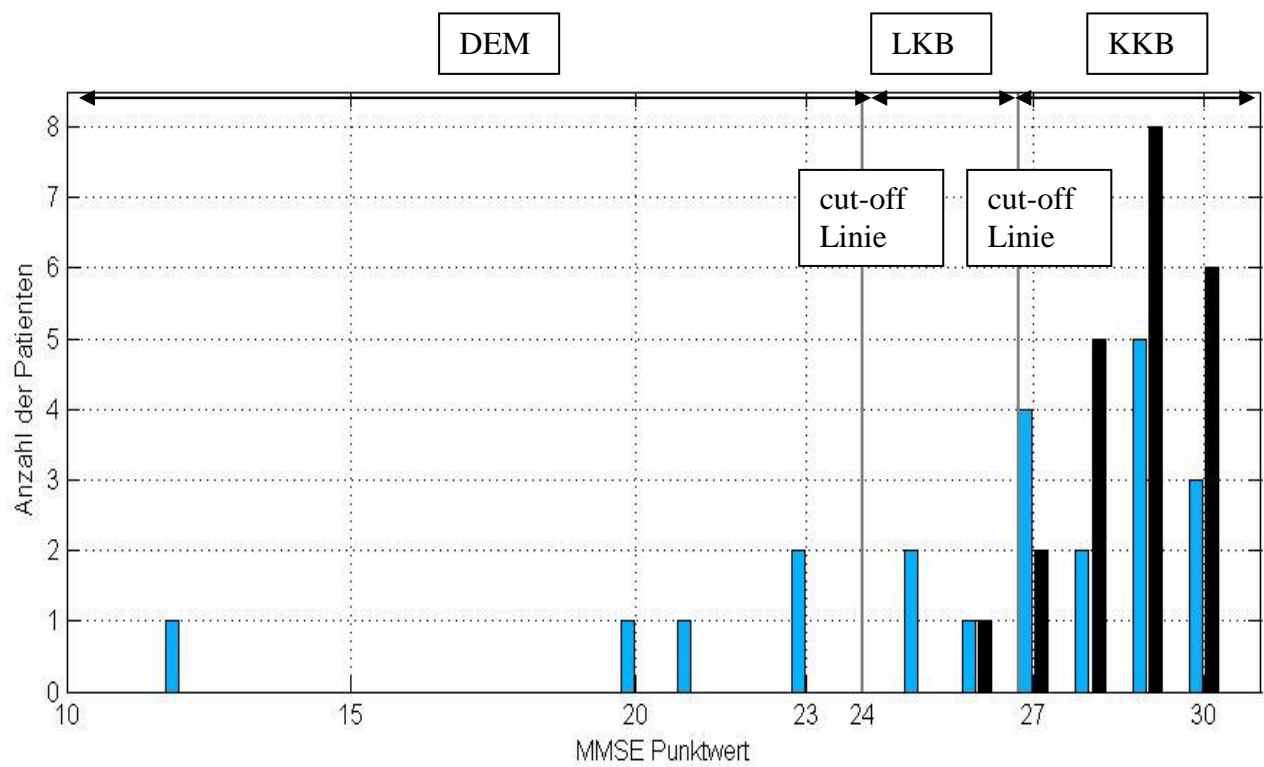
In der Kontrollgruppe erreicht kein Proband die Einstufung „dement“.

Sieben ALS-Patienten (31,8%) werden entsprechend Auswertung für SIDAM (34-47 Punkte) und 3 ALS-Patienten (13,6%) entsprechend Auswertung für MMSE (24-26 Punkte) als „leicht kognitiv beeinträchtigt“ eingeordnet. Von diesen letztgenannten ist ein Patient mit 26 Punkten im MMSE als auffällig zu beurteilen, liegt jedoch mit 48 Punkten im SIDAM noch im „Normalbereich“.

Insgesamt sind somit in der ALS-Gruppe 12 Patienten (54,5%) anhand des Ergebnisses entweder im SIDAM oder MMSE oder beiden Tests als kognitiv auffällig zu bewerten. (11 Patienten (50%) sind anhand der Auswertung des SIDAM; acht Patienten (36,4%) anhand der Auswertung des MMSE als kognitiv beeinträchtigt zu bewerten). (siehe Abb.4, Abb.5, Tabelle 4)

Der niedrigste erreichte Punktwert in der Kontrollgruppe im MMSE beträgt 26 Punkte und wird von einer Kontrollperson erzielt. Insgesamt wird somit eine Kontrollperson (4,5%) entsprechend Auswertung für MMSE und zwei Kontrollpersonen (9%) entsprechend der Auswertung für SIDAM (jeweils 44 Punkte) der Gruppe „leicht kognitiv beeinträchtigt“ zugeordnet. (siehe Abb.4, Abb.5, Tabelle 4)

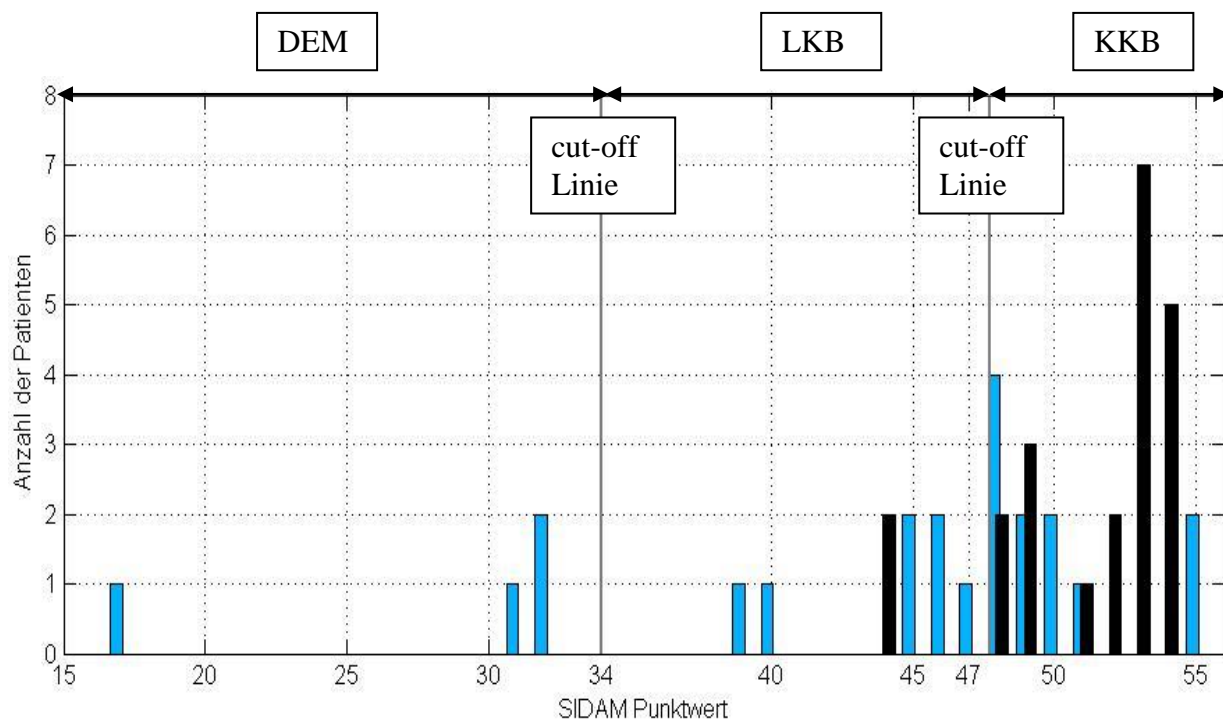
Die Ergebnisse in SIDAM und MMSE korrelieren nicht mit dem Beeinträchtigungsgrad der Erkrankung, der durch die klinische Beurteilungsskala ALSFRS-R erfasst wird (SIDAM:  $r=0,03$   $p=0,9$ ; MMSE:  $r=0,10$   $p=0,6$ ). (Korrelationskoeffizient nach Spearman) Ebenfalls besteht keine Korrelation zwischen den erreichten Punktwerten und dem Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung (SIDAM:  $r = -0.2467$   $p= 0.2683$ ; MMSE:  $r = -0.3110$   $p= 0.1589$ ) (Korrelationskoeffizient nach Spearman).



**ALS-Patienten**    **Kontrollpersonen**

**Abb.4.** Darstellung der erzielten Punktwerte von ALS-Patienten und Kontrollpersonen im MMSE.

(MMSE: Mini Mental Status Test; DEM: dement; LKB: leichte kognitive Beeinträchtigung; KKB: keine kognitive Beeinträchtigung)



**ALS-Patienten**      **Kontrollpersonen**

**Abb.5:** Darstellung der erzielten Punktwerte von ALS-Patienten und Kontrollpersonen im SIDAM.

(SIDAM: strukturiertes Interview zur Diagnose von Demenzen vom Alzheimer Typ, der Multiinfarkt-Demenz und Demenzen anderer Ätiologie; DEM: dement; LKB: leichte kognitive Beeinträchtigung; KKB: keine kognitive Beeinträchtigung)



<b>ALS-Patienten</b>	<b>Gesamt Anzahl (%) Mittelwert(±SD)</b>	<b>DEM Anzahl (%) Mittelwert(± SD)</b>	<b>LKB Anzahl (%) Mittelwert(± SD)</b>	<b>KKB Anzahl (%) Mittelwert(± SD)</b>
<b>SIDAM</b>	22 (100) 44,1 (± 9,1)	4 (18,2) 28 (± 7,3)	7 (31,8) 44 (± 3,2)	11 (50) 50,1 (± 2,6)
<b>MMSE</b>	22 (100) 26,1 (± 4,3)	5 (22,7) 19,8 (± 4,6)	3 (13,6) 25,3 (+/- 0,6)	14 (63,6) 28,5 (± 1,2)
<b>Kontrollpersonen</b>				
<b>SIDAM</b>	22 (100) 51,2 (± 3,1)	0	2 (9) 44 (± 0)	20 (90,9) 52 (± 2,1)
<b>MMSE</b>	22 (100) 28,7 (± 1,1)	0	1 (4,5) 26 (± 0)	21 (95,5) 28,9 (± 1,0)

**Tabelle 5:** Leistungsergebnisse der ALS - Patienten und Kontrollpersonen im SIDAM und MMSE.

(SD: Standardabweichung; SIDAM: strukturiertes Interview zur Diagnose von Demenzen vom Alzheimer Typ, der Multiinfarkt-Demenz und Demenzen anderer Ätiologie; MMSE: Mini Mental Status Test; DEM: dement; LKB: leichte kognitive Beeinträchtigung; KKB: keine kognitive Beeinträchtigung.)

### C3.3. Ergebnisse des EXIT-25

Der Mittelwert der EXIT-25 Punktbewertungen aller Patienten beträgt 14,1 Punkte mit einer Standardabweichung von 6,7, wobei das Minimum vier Punkte und das Maximum dreißig Punkte beträgt. Der Median liegt bei 11 Punkten.

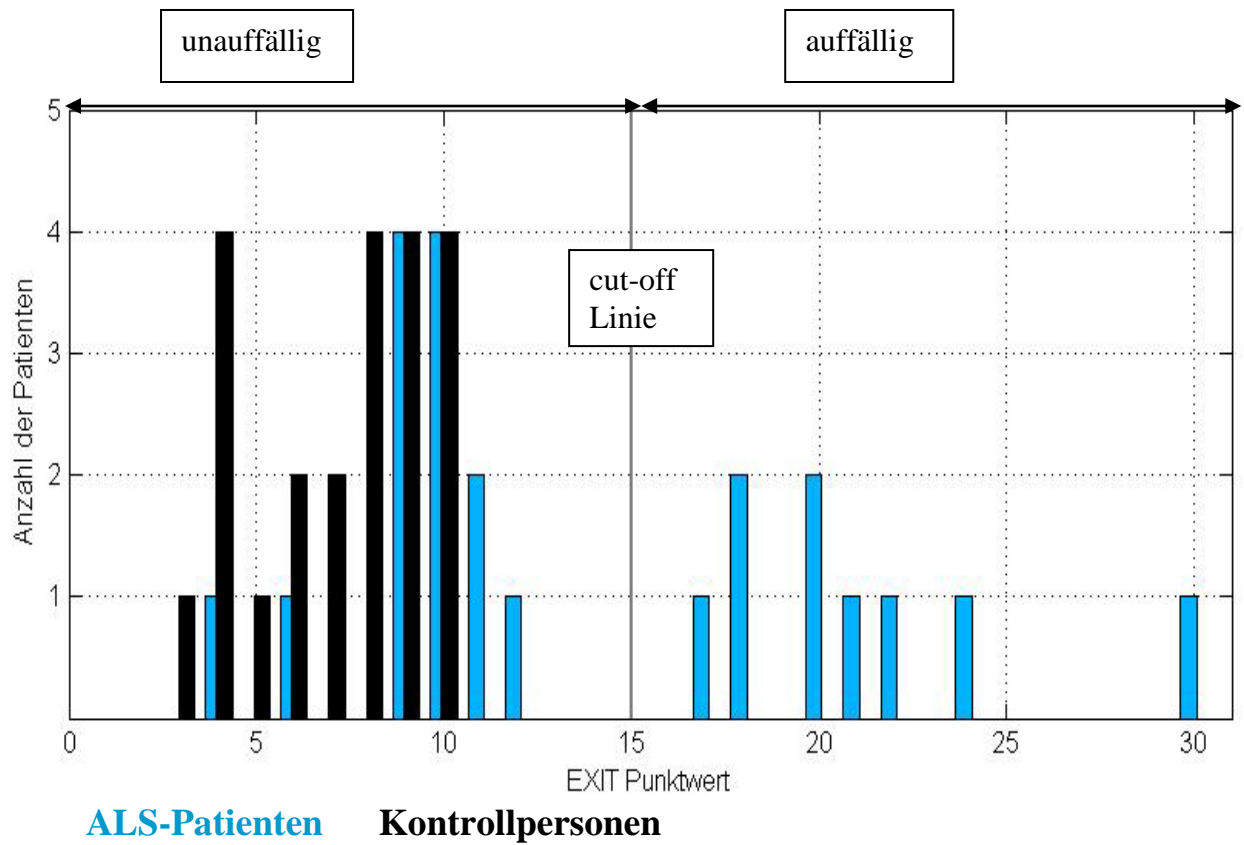
In der Patientengruppe erzielten neun Patienten (40,9%) ein auffälliges Ergebnis im Exit-25 (siehe Abb.6), was für das Vorliegen einer exekutiven Kontrollstörung spricht.

Kein Proband in der Kontrollgruppe erreichte ein pathologisches Ergebnis. Hieraus ergibt sich ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,0001$ ; Mann-Whitney-

Test) zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Die Spannbreite der Punktbewertungen umfasst drei Punkte als bestes Ergebnis (eine Kontrollperson) bis zehn Punkte als schlechtester Wert (vier Kontrollpersonen). Der Mittelwert der Kontrollpersonen beträgt sieben Punkte mit einer Standardabweichung von 2,3. Der Median liegt bei acht Punkten.

Sechs der neun Patienten mit pathologischem Ergebnis im Exit-25, erzielten auffällige Punktwerte sowohl im SIDAM als auch im MMSE. Zwei weitere Patienten mit auffälligem Ergebnis im EXIT-25, waren auch im SIDAM, jedoch nicht im MMSE auffällig. Und ein Patient war auffällig im EXIT-25, wurde jedoch nach Leistung im SIDAM und im MMSE als kognitiv unauffällig eingestuft (EXIT-25: 20 Punkte, SIDAM: 49 Punkte, MMSE: 28 Punkte). Bei fünf Patienten (55%) der insgesamt neun Patienten mit Zeichen einer exekutiven Kontrollstörung im EXIT-25, besteht ein bulbärer Verlauf der Erkrankung. (siehe Tabelle 6)

Die Ergebnisse im EXIT-25 korrelieren nicht mit dem Alter der Patienten ( $r=0,25$ ;  $p=0,26$ ) oder dem Ausmaß funktioneller Einschränkungen, die durch ALSFRS-R erfasst werden. (Korrelationskoeffizient nach Spearman). Es gibt ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der Dauer der Erkrankung und einem auffälligen Ergebnis im EXIT-25.



**Abb.6.** Darstellung der erzielten Punktwerte von ALS-Patienten und Kontrollpersonen im EXIT-25.

(EXIT-25: The Executive Interview)

<b>EXIT -25</b>	<b>SIDAM</b>	<b>MMSE</b>	<b>ALSFRS-R</b>	<b>Krankheits-</b>	<b>bulbäre/spinale</b>
<b>Mittelwert ± SD</b>	<b>Mittelwert ±SD</b>	<b>Mittelwert± SD</b>	<b>Mittelwert ±SD</b>	<b>dauer (Monate)</b>	<b>Form</b>
				<b>Mittelwert ± SD</b>	
<b><u>auffällig</u></b>	<b><u>auffällig:</u></b>	<b><u>auffällig:</u></b>			
<b>n=9</b>	n= 8	n=6			
<b>21,1 ±4,0</b>	35,1 ± 9,3	(20,7 ± 4,6)	37,3 ± 5,5	10,9 ± 9,2	n=5/4
	<b><u>unauffällig:</u></b>	<b><u>unauffällig:</u></b>			
	n=1	n=3			
	49 ± 0	27,3 ± 0,6			
<b><u>unauffällig</u></b>					
<b>13</b>	49,3 ± 2,9	28,3 ± 1,6	35,4 ± 4,2	22,8 ± 18,5	n=4/9
<b>9,2 ±2,1</b>					

**Tabelle 6:** Leistungsergebnisse in SIDAM, MMSE, ALSFRS-R und klinische Merkmale der ALS-Patienten mit auffälligem und unauffälligem Ergebnis im EXIT-25.

(SIDAM: strukturiertes Interview zur Diagnose von Demenzen vom Alzheimer Typ, der Multiinfarkt-Demenz und Demenzen anderer Ätiologie; EXIT-25: The Executive Interview; MMSE: Mini Mental Status Test; ALSFRS-R: ALS Functional Rating Scale Revised; SD: Standardabweichung)

### C3.4. Ergebnisse des Applaus -Tests

Der Applaus-Test wurde bei allen untersuchten Personen in zwei Durchgängen unmittelbar hintereinander durchgeführt. Ein positives, und damit als pathologisch zu wertendes Applauszeichen (PAS), zeigten fünf ALS-Patienten (23%) nach dem ersten Durchgang. Vier der Patienten applaudierten jeweils viermal, was mit jeweils einem Punkt bewertet wurde, und ein Patient applaudierte siebenmal, wofür zwei Punkte vergeben wurden. Von diesen fünf ALS-Patienten mit positivem Applauszeichen, zeigten beim zweiten Durchgang

zwei ALS-Patienten erneut ein positives Applaus-Zeichen mit jeweils viermal applaudieren und wurden mit jeweils einen Punkt bewertet.

Keine der Kontrollpersonen wies ein positives Applauszeichen auf.

Zwei der Patienten mit positivem Applauszeichen erzielten ein unauffälliges Ergebnis in der gesamten neuropsychologischen Untersuchung (SIDAM, MMSE, EXIT-25) (siehe Abb.7). Ein weiterer Patient mit positivem Applauszeichen war lediglich im MMSE mit einem Punktwert von 26 Punkten auffällig („leicht kognitiv beeinträchtigt“), bei unauffälligem Ergebnis im SIDAM und EXIT-25. Die verbleibenden zwei Patienten mit PAS erreichten in der gesamten neuropsychologischen Untersuchung (SIDAM, MMSE, EXIT-25) auffällige Werte und wurden als „dement“ eingeordnet. Interessanterweise sind dies die beiden Patienten, die auch im zweiten Durchgang des Applaus-Zeichens positiv waren.

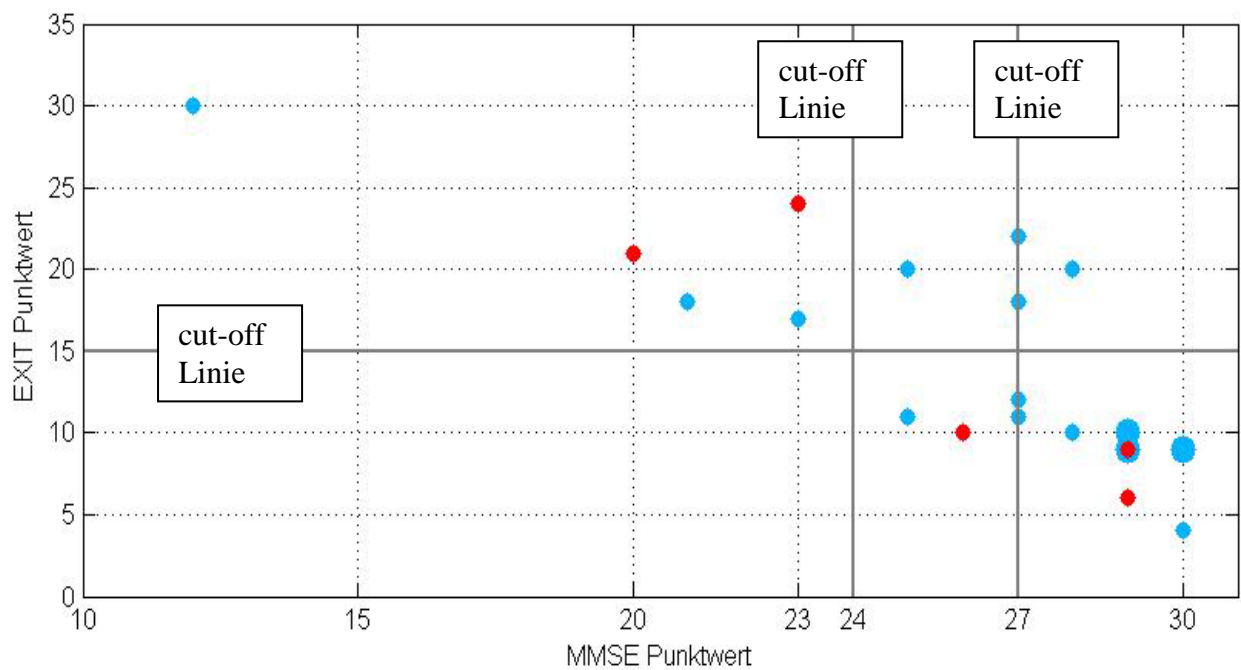
Von den insgesamt neun Patienten mit initial bulbärer Erstmanifestation der gesamten ALS-Patientengruppe, zeigten drei Patienten (33%) ein positives Applauszeichen. Ein Patient von diesen, erzielte unauffällige Ergebnisse in der neuropsychologischen Untersuchung, ein Patient war bei allen Untersuchungsverfahren (SIDAM, MMSE, EXIT-25) auffällig und ein Patient war lediglich im MMSE (26 Punkte) auffällig („leicht kognitiv beeinträchtigt“).

Das Vorhandensein eines positiven Applaus-Zeichens steht in unserer Untersuchung nicht in Zusammenhang mit der Krankheitsdauer oder dem Schweregrad der Erkrankung entsprechend der Bewertung anhand der ALSFRS-R. (siehe Tabelle 7) Ebenfalls scheint das Applauszeichen in unserer Untersuchung nicht mit dem Vorhandensein einer exekutiven Funktionsstörung, wie durch den EXIT-25 erfasst, bzw. mit dem Auftreten von kognitiven Defiziten entsprechend SIDAM-Leistungsteil und MMSE in Zusammenhang zu stehen.

<b>Applauszeichen</b>	<b>positiv (n= 5)</b>	<b>negativ (n= 17)</b>
<b>SIDAM</b>		
<b>Mittelwert <math>\pm</math> SD</b>	42,2 $\pm$ 9,3	44,7 $\pm$ 9,2
<b>MMSE</b>		
<b>Mittelwert <math>\pm</math> SD</b>	25,4 $\pm$ 4,0	26,3 $\pm$ 4,5
<b>EXIT-25</b>		
<b>Mittelwert <math>\pm</math> SD</b>	14,0 $\pm$ 8,0	14,1 $\pm$ 6,5
<b>ALSFRS-R</b>		
<b>Mittelwert <math>\pm</math> SD</b>	36,8 $\pm$ 3,8	36,0 $\pm$ 5,0
<b>Krankheitsdauer (Monate)</b>		
<b>Mittelwert <math>\pm</math> SD</b>	10,6 $\pm$ 4,2	20,1 $\pm$ 17,9
<b>bulbäre Form n</b>	3	6

**Tabelle 7:** Neuropsychologische Untersuchungsergebnisse und klinische Merkmale der ALS-Patienten mit positivem bzw. negativem Applauszeichen.

(SIDAM: strukturiertes Interview zur Diagnose von Demenzen vom Alzheimer Typ, der Multiinfarkt-Demenz und Demenzen anderer Ätiologie; EXIT-25: The Executive Interview; MMSE: Mini Mental Status Test; ALSFRS-R: ALS Functional Rating Scale Revised; SD: Standardabweichung)



- **ALS-Patienten**    • **ALS-Patienten mit positivem Applaus-Zeichen**
- **2 ALS-Patienten mit gleichem Punktwert**

**Abb.7.** Leistungsergebnis der ALS-Patienten in MMSE, EXIT-25 und Applauszeichen.

(EXIT-25: The Executive Interview; MMSE: Mini Mental Status Test;





## D Diskussion

### D1. Diskussion der Patientenstichprobe

In der hier untersuchten Patientengruppe beträgt der Anteil an männlichen Patienten 68,1% (15 Patienten). Die Geschlechterverteilung von männlichen und weiblichen Patienten steht im Verhältnis 2,1:1. Zwar wird in der Literatur über eine höhere Inzidenz von ALS bei Männern, als bei Frauen in verschiedenen Ländern weltweit berichtet, zum Teil bis zu einem Verhältnis von 3:1 in Indien, jedoch wird das Verhältnis in europäischen Untersuchungen, verglichen mit unserem Patientenkollektiv, niedriger angegeben. (Martínez et al., 2011; Nalini et al., 2008; Vázquez et al., 2008) Logroscino et al. fanden beispielsweise bei einer Analyse von sechs Krankheitsregistern für ALS in drei Ländern (Irland, Großbritannien und Italien) mit 1028 eingeschlossenen Patienten ein Verhältnis von Männern:Frauen von 1,3:1. (Logroscino et al., 2010)

Weitere europäische epidemiologische Studien von Krankheitsregistern geben ein Verhältnis von 1,05:1 in der Region *Limousin* in Mittelfrankreich, 1,1:1 in Rheinland-Pfalz/Deutschland, 1,4:1 in Sizilien/Italien, 1,2:1 in Belgien, 1,57:1 in Polen oder 1,26:1 in der Region Hordaland in Norwegen an. (Marin et al., 2009; Ragonese et al., 2012; Tysnes et al., 1991; Wolf et al., 2014, Thijs et al., 2000) Somit ist der Männeranteil in unserer Patientenstichprobe, im Vergleich zur epidemiologischen Verteilung in Europa, leicht erhöht. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung bei ALS mit kognitiven Störungen im Sinne einer frontotemporalen Demenz, scheint es, ebenso wie bei ALS ohne kognitive Defizite, einen leicht größeren Männeranteil zu geben. (Achi et al., 2012) Da sich die durchschnittliche Leistung in unserer neuropsychologischen Untersuchung zwischen den männlichen und weiblichen ALS-Patienten nicht unterscheidet, und es auch keinen statistisch signifikanten Altersunterschied zwischen den männlichen und weiblichen ALS-Patienten zum

Untersuchungszeitpunkt gibt, scheint der erhöhte Anteil an männlichen Probanden hinsichtlich unserer Fragestellung, wie viele ALS-Patienten Hinweise für kognitive Defizite haben, nicht ergebnisverzerrend zu sein. Hinsichtlich des Auftretens des Applauszeichens bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen, werden in den bisher durchgeführten Untersuchungen in der Literatur keine Geschlechterunterschiede beschrieben, (Isella et al., 2013) so dass auch in Bezug auf diese Fragestellung in der vorliegenden Arbeit, keine Auswirkung auf das Ergebnis durch den erhöhten Männeranteil angenommen wird.

Das mittlere Alter der hier untersuchten Patientengruppe bei Auftreten erster Krankheitssymptome beträgt 63,6 Jahre, wobei sich ein Häufigkeitsgipfel (11 Patienten; entspricht 50%) in der Altersgruppe zwischen 66 und 75 Jahren abzeichnet. Sowohl dieses mittlere Alter, als auch die Altersstruktur unserer Patientengruppe bei Symptombeginn liegen im Bereich der Daten europäischer Krankheitsregister. (Gordon, 2013; Logroscino et al., 2010; Marin et al., 2009; Wolf et al., 2014) Die Patienten mit bulbärer Erstmanifestation der ALS sind mit einem Anteil von 40,9% (9 Patienten) in unserem Patientenkollektiv überrepräsentiert. In verschiedenen europäischen Krankheitsregistern für ALS wird über einen Anteil von ca. 20-32% berichtet. (Logroscino et al., 2010; Wolf et al., 2014; Zoccolella et al., 2006) Dieser erhöhte Anteil der bulbären Verlaufsform der ALS in unserem Patientenkollektiv ist durch die Einschlusskriterien für diese Untersuchung erklärbar, wonach die Patienten einen klinischen Kraftgrad von mindestens 4/5 in den Armen aufbringen mussten und gemäß der El Escorial Diagnosekriterien die klinischen Symptome für die Diagnose einer ALS vorliegen mussten. Diese Kriterien erfüllten Patienten mit einer spinalen Verlaufsform und Beginn der Symptome an der oberen Extremität oftmals nicht. Fortgeschrittene Paresen an den oberen Extremitäten stellten in dieser Untersuchung das häufigste Ausschlusskriterium

dar. In unserer Patientengruppe manifestierte sich bei fünf Patienten (23%) die Erkrankung an der oberen Extremität.

Interessanterweise scheint in höherem Lebensalter und bei Frauen die bulbäre Verlaufsform der ALS häufiger aufzutreten als bei Männern, obwohl die ALS insgesamt häufiger bei Männern beobachtet wird. (Gordon, 2013; Logroscino et al., 2010; Zoccolella et al., 2006) In unserem Patientenkollektiv ist der Anteil der bulbären Verlaufsform der ALS innerhalb der Geschlechtergruppen ebenfalls bei den Frauen größer. Bei vier der eingeschlossenen Frauen (57%) und bei fünf der eingeschlossenen Männer (33%) liegt eine bulbäre Verlaufsform der ALS vor.

## **D2. Diskussion der neuropsychologischen Untersuchung**

Bei der neuropsychologischen Untersuchung von Patienten mit ALS können sich verschiedene Krankheitsmerkmale wie Paresen an den oberen Extremitäten, Dysarthrie, rasche Ermüdbarkeit oder auch Müdigkeit durch Hypoventilation nachteilig auf die Leistung im angewandten Test auswirken. Eine ausführliche neuropsychologische Untersuchung kann nicht nur sehr ermüdend für die Patienten sein, sie ist im ambulanten Bereich oft auch nicht durchführbar, da nicht nur eine geeignete personelle Besetzung erforderlich ist, sondern auch die jeweils zur Verfügung stehende Zeit begrenzt ist. Verlaufsuntersuchungen sind daher oft schwierig durchzuführen. Die Erfassung kognitiver Defizite ist jedoch für die Betroffenen und deren Angehörige, auch im Hinblick auf die weitere Behandlung, von Bedeutung. Nicht nur, dass ALS-Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung scheinbar eine kürzere Lebenserwartung haben, da sie z.B. Schwierigkeiten im Umgang mit der nicht-invasiven Beatmung haben, den Rat zur Anlage einer gastrointestinalen Sonde nicht ausreichend erfassen können, etc.. (Elamin et al., 2011) So können auch Missverständnisse und Konflikte zwischen Angehörigen und Betroffenen z.B. durch Fehldeutung/Unverständnis

von Gesichtsausdrücken, Handlungen und Reaktionen vermieden werden und die Hilfsmittelversorgung besser angepasst werden (Umgang mit Kommunikationshilfen evtl. nicht möglich). Eine wenig Zeit und Kraft in Anspruch nehmende, jedoch möglichst aussagekräftige Screeninguntersuchung ist daher sehr wünschenswert.

Soweit bekannt ist, gibt es derzeit noch keine einheitliche Empfehlung für eine der standardisiert angewandten neuropsychologischen Untersuchungsbatterien, anhand welcher Patienten mit ALS möglichst Bias vermeidend untersucht werden können. So kommen bei den Studien in der Literatur, die den kognitiven Status der ALS-Patienten untersuchen, verschiedene in der Klinik gängige Untersuchungsmethoden zum Einsatz. Klinisch stellen sich die kognitiven Defizite bei ALS im Wesentlichen entweder als leichte kognitive Beeinträchtigung / leichte Verhaltensauffälligkeiten oder als demenzielles Syndrom, meist vom frontotemporalen Typ dar. In seltenen Fällen zeigte sich auch eine Demenz vom Alzheimer Typ, überlappend zur ALS. (Giordana et al., 2011) Der Anteil generell kognitiv Beeinträchtigter wird von einigen Autoren bei bis zu 50% angenommen. (Gordon, 2013, Ringholz et al., 2005) Hiervon sehen manche Autoren bei ca. 10-15% die Kriterien für die Diagnose einer frontotemporalen Demenz als erfüllt an. (Goldstein and Abrahams, 2013; Lomen-Hoerth et al., 2003; Ringholz et al., 2005) Hinsichtlich des Schweregrades der kognitiven Beeinträchtigung sind die Angaben weit gestreut. Die Prävalenz eines Demenzsyndroms bei ALS-Patienten wird zwischen 15% und 41% geschätzt. Die Prävalenz für das Vorliegen einer Verhaltensauffälligkeit oder von kognitiven Defiziten generell umfasst einen Anteil von 10% bis 75%. (Strong et al., 2009) Um systemische Fehler in unserer Untersuchung zu vermeiden, wurden alle Probanden der Patienten- und Kontrollgruppe ausschließlich durch die Verfasserin dieser Untersuchung in der gleichen Testreihenfolge durchgeführt (EXIT-25, SIDAM/MMSE, Applauszeichen). Durch die freiwillige Teilnahme der Probanden zeigten sich diese sehr motiviert

die Untersuchung korrekt durchzuführen. Der Zeitaufwand für die gesamte Untersuchung lag bei allen Probanden bei unter einer Stunde.

## **D2.1. SIDAM/MMSE**

Nach Auswertung des SIDAM-Score und MMSE (siehe Kapitel C3.2) waren insgesamt 12 ALS-Patienten in einem oder beiden Tests kognitiv auffällig, was einem Anteil von 54,5% entspricht und im Bereich des in der Literatur angegebenen Anteils generell kognitiv Beeinträchtigter liegt. Von diesen sind in unserem Patientenkollektiv entsprechend der Auswertungskriterien (siehe Kapitel B2.1) vier ALS-Patienten (18,2%) als „dement“ eingestuft und acht Patienten (36,4%) als „leicht kognitiv beeinträchtigt“. Hingegen weisen nur 2 Probanden der Kontrollgruppe (9%) kognitive Auffälligkeiten („leicht kognitiv beeinträchtigt“) entsprechend des Ergebnisses in SIDAM auf. Beachtet man allein die Auswertung des MMSE, welcher als wesentlich kürzerer Test im SIDAM integriert ist, (siehe Kapitel B2.1) beträgt der Anteil an kognitiv beeinträchtigten ALS-Patienten 36% (acht Patienten). Die erzielten Punktwerte beider Tests bei den untersuchten Patienten korrelieren statistisch miteinander. Sieben der letztgenannten ALS-Patienten sind kognitiv auffällig in beiden Tests. Als möglicher Erklärungsansatz für den Unterschied in der Anzahl der erfassten „kognitiv Beeinträchtigten“ kann der größere Umfang in der Aufgabenanzahl im SIDAM herangezogen werden, was zur Aufdeckung von Schwächen in bestimmten kognitiven Domänen führt.

Insgesamt bestätigt unsere Untersuchung den aktuellen Forschungsstand mit einem Anteil von ca. 50% an kognitiv Beeinträchtigten bei Patienten mit ALS. Hierbei gibt es in unserer Untersuchung keinen statistischen Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer und dem Auftreten von kognitiven Defiziten. Ebenso scheint das Ausmaß der Beeinträchtigung, erfasst durch die ALSFRS-R, sowie das Alter der Patienten für das Auftreten von kognitiven Defiziten bei den

Patienten mit ALS keine Rolle zu spielen. Letztendlich sind beide Untersuchungsmethoden als Screeninginstrumente für kognitive Defizite bei ALS-Patienten als geeignet und gut anwendbar zu bewerten. SIDAM scheint im Vergleich zum MMSE eine größere Anzahl von kognitiv beeinträchtigten ALS-Patienten zu erfassen. Selbsterklärend kann keiner der beiden Tests eine ausführliche neuropsychologische Untersuchung ersetzen. Je nach klinischer Präsentation, zur Verfügung stehenden Möglichkeiten, Indikation und Ausdauerfähigkeit des Patienten sollte über die Ausführlichkeit der Untersuchung individuell entschieden werden.

## **D2.2. EXIT-25**

Die kognitiven Defizite, die bei ca. der Hälfte der Patienten mit ALS auftreten, erfüllen in etwa 5-15% der Fälle die Kriterien einer frontotemporalen Demenz (bvFTD), die sich vornehmlich durch eine Persönlichkeitsveränderung mit Störung der exekutiven Kontrollfunktionen auszeichnet (siehe Kapitel A2.4). (Cruts et al., 2013, Giordana et al., 2011).

Durch die Zusammenstellung von 25 Aufgaben, die gezielt frontale Funktionen untersuchen, erfasst der EXIT-25 exekutive Funktionsstörungen. (siehe Kapitel B2.2) In unserer Untersuchung weisen neun Patienten eine Störung der exekutiven Kontrollfunktionen anhand des EXIT-25 auf, was einem Anteil von 40,9% entspricht. Kein Proband der Kontrollgruppe erzielte ein auffälliges Ergebnis im EXIT-25.

Eine Erklärung der deutlichen Abweichung in unserer Patientengruppe von den in der Literatur angegebenen 5-15% könnte sein, dass eine Störung der exekutiven Kontrollfunktionen bei ALS-Patienten vermutlich wesentlich häufiger auftritt, jedoch diese nicht die Kriterien für die Diagnose einer frontotemporalen Demenz (bvFTD) erfüllt und somit nicht in dem Anteil von 5-15% erfasst ist. (Strong et al., 2009) Hierfür spricht auch, dass die klinischen

Zeichen einer Frontalhirnstörung bei ALS Patienten häufig als eine Kombination aus Verhaltensauffälligkeiten und kognitiven Defiziten beschrieben werden. (Strong et al., 2009) Somit können die Verhaltensauffälligkeiten auch weniger stark ausgeprägt sein, als dies für die Diagnose einer bvFTD verlangt wird. So sind in unserer Untersuchung von den neun Patienten mit auffälligem Ergebnis im EXIT-25, sechs Patienten in SIDAM und MMSE ebenfalls auffällig, weitere zwei Patienten werden entsprechend des SIDAM als „leicht kognitiv beeinträchtigt“ eingeordnet und nur ein Patient erzielt sowohl in SIDAM als auch im MMSE ein unauffälliges Ergebnis.

Eine weitere mögliche Ursache für einen erhöhten Anteil von exekutiven Funktionsstörungen in unserer Untersuchung, kann der von Royall vorgeschlagene cut-off-Wert als ungeeignet für die ALS-Patientengruppe diskutiert werden. Der vorgeschlagene Punktwert von 15 Punkten diskriminiert nach Angaben des Autors am besten gesunde ältere Personen von allen Demenzformen mit einer Sensitivität von 0,93 und einer Spezifität von 0,83. Eine genauere Definition, welche Altersgruppe hiermit gemeint ist, wird nicht angegeben. (Royall et al., 1992) Gegen eine Veränderung des cut-off Wertes von 15 Punkten spricht jedoch, dass in einer Untersuchung von 33 Patienten (Alter > 60Jahre) mit einer kognitiven Beeinträchtigung (MMSE > 20 Punkte), EXIT-25 eine signifikante Korrelation mit anderen klassischen Untersuchungsmethoden zur Erfassung von Störungen der exekutiven Kontrollfunktionen, wie dem Stroop-Test (Farben-Wort-Interferenztest), der verbalen Wortflüssigkeit (Kategorie, Buchstaben) und dem Frontal Behavioral Inventory (FBI) aufwies. In dieser Studie von Stokholm et al. war das Leistungsergebnis im EXIT-25 auffällig in der Patientengruppe. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe gesunder Probanden. (Stokholm et al., 2005) Wie auch in unserer Untersuchung erzielte kein Proband der Kontrollgruppe einen Punktwert von über 15 Punkten. In die Patientengruppe wurden zwei Patienten eingeschlossen, welche die

Kriterien für eine frontotemporale Demenz erfüllten. Beide erzielten mit 21 und 26 Punkten im EXI-25 ein deutlich über dem Gruppendurchschnitt liegendes Ergebnis. (Stokholm et al., 2005)

Einige Autoren berichten von einer stärkeren Anfälligkeit der bulbären Verlaufsform der ALS für eine frontotemporale Demenz im Vergleich zur spinalen Verlaufsform. (Portet et al., 2001, Abrahams et al., 1997)

So geben Portet et al. in einer neuropsychologischen Untersuchung von 23 Patienten mit bulbärer Verlaufsform der ALS einen Anteil von 48% mit kognitiven Defiziten im Sinne einer frontotemporalen Demenz an, die mit Veränderungen in der Bildgebung mittels SPECT (single photon emission computed tomography) korrelieren.

In unserer Untersuchung wiesen fünf Patienten (55%), von insgesamt neun Patienten mit bulbärem Verlauf, Zeichen einer exekutiven Kontrollfunktionsstörung im EXIT-25 auf. Im Vergleich hierzu wurde bei 31% der Patienten mit spinalem Verlauf (4 aus 13 ALS-Patienten mit spinalem Verlauf) eine Störung der exekutiven Kontrollfunktionen im EXIT-25 erfasst. Vier Patienten mit bulbären Verlauf waren unauffällig im EXIT-25 (45%). Der Anteil einer exekutiven Kontrollfunktionsstörung bei Patienten mit bulbärem Verlauf erscheint ähnlich hoch wie in der Untersuchung von Portet et al. berichtet. Aufgrund des hohen Anteils einer Störung der exekutiven Kontrollfunktionen auch unter den Patienten mit spinalem Verlauf und der insgesamt geringen Fallzahl ist dies jedoch nicht eindeutig zu beurteilen. So können wir in dieser Untersuchung keinen eindeutigen Nachweis für ein häufigeres Auftreten von Störungen der exekutiven Kontrollfunktionen bei Patienten mit primär bulbärer Manifestation der ALS im Vergleich zur spinalen Verlaufsform der ALS, anhand der angewandten neuropsychologischen Untersuchungsmethoden, feststellen. Diese Beobachtung wurde auch von anderen Autoren in der Literatur beschrieben. (Ringholz et al., 2005, Schreiber et al., 2005)



Mit der Identifizierung einer nicht-kodierenden Hexanukleotid-repeat-Expansion ( $G_4C_2$ ) auf dem Genort C9orf72 wurde der Nachweis für den bereits seit langem diskutierten gemeinsamen Pathomechanismus des MND/FTD – Komplex erbracht. Dieser Defekt stellt die häufigste genetische Veränderung bei den familiären und sporadischen Formen der ALS (bis zweifach häufiger als die Mutation auf dem SOD1-Gen, zusammen ursächlich für 18-50% der ALS-Fälle), sowie eine der drei häufigsten Genmutationen bei der FTLD dar und ist zudem der bislang einzig bekannte Gendefekt, welcher als Ursache für das Auftreten einer ALS-FTD entdeckt wurde. (Cruts et al., 2013) Ein Träger der Hexanukleotid-repeat-Expansion kann hierbei entweder das klinische Bild einer ALS, einer FTLD oder beider Krankheitsbilder überlappend entwickeln. Bei den Betroffenen mit klinischem Bild einer ALS wurde bei 60% eine spinale Verlaufsform und bei 40% eine bulbäre Verlaufsform beschrieben. Unter den ALS-Patienten, die Träger der Hexanukleotid-repeat-Expansion sind, ist das Auftreten von kognitiven Defiziten, welche die Diagnosekriterien für eine FTLD erfüllen, dreifach höher (27%) als unter den ALS-Patienten ohne diese genetische Veränderung (10%). Die „behavioral“ FTD (bvFTD) ist hierbei mit 87% am häufigsten. Leichtere kognitive Defizite sowie Verhaltensauffälligkeiten, welche die Diagnosekriterien einer FTLD nicht erfüllen sind sogar häufiger unter den Trägern der Hexanukleotid-repeat-Expansion festzustellen, als kognitive Defizite, welche die Diagnosekriterien für eine FTLD erfüllen. Umgekehrt gibt es auch einen deutlich höheren Anteil an Patienten, die im Verlauf einer FTLD auch Symptome einer ALS entwickeln bei den Trägern der Hexanukleotid-repeat-Expansion (30%), gegenüber den Patienten ohne Nachweis der Hexanukleotid-repeat-Expansion (7%). Die Identifizierung dieses Gendefektes stellt einen Meilenstein für das Verständnis der Überlappungssyndrome der Motoneuronerkrankung mit verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen und insbesondere des ALS/FTLD Spektrums dar. (Cruts et al., 2013) Eine genetische Untersuchung hinsichtlich der

Hexanucleotid-repeat-Expansion auf C9orf72 ist bei den zwischenzeitlich verstorbenen Patienten unseres Kollektivs leider nicht mehr möglich. Interessant wäre es zu wissen, ob in unserem Patientenkollektiv, mit hohem Anteil an Störungen der exekutiven Kontrollfunktionen, vermehrt ALS Patienten mit der genetischen Veränderung aufzufinden sind. Hinsichtlich der Anamnese wurden alle Patienten zwar hinsichtlich eines familiären Auftretens von ALS befragt, jedoch nicht ob in der Familie Demenzsyndrome im Sinne einer frontotemporalen Lobärdegeneration auftraten. Dies sollte bei der Durchführung zukünftiger Untersuchungen beachtet werden.

### **D3. Diskussion des Applauszeichens**

In unserer Untersuchung wiesen fünf Patienten mit ALS (23%) ein positives Applauszeichen auf. Mit diesem Ergebnis beschreiben wir erstmals das Auftreten des Applauszeichens bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose und bestätigen bereits verschiedene andere Untersuchungen, wonach entgegen der initialen These von Dubois et al. das Applauszeichen nicht spezifisch bei PSP-Patienten zu beobachten ist, sondern auch bei verschiedenen weiteren neurodegenerativen Erkrankungen nachweisbar ist. So wurde ein positives Applauszeichen bei einem Teil der Patienten mit Parkinson Erkrankung (13-29%) und weiteren atypischen Parkinson Syndromen festgestellt. (Abdo et al., 2007; Somme et al., 2013, Wu et al., 2008) Wu et al beschreiben ein positives Applauszeichen bei Patienten mit Morbus Huntington 20%) (Wu et al., 2008) Auch bei weiteren Demenzsyndromen mit primär kortikaler Affektion (frontotemporale Demenz 70%, Demenz vom Alzheimer-Typ 10-30%, posteriore kortikale Degeneration 10%) und primär subkortikaler Affektion (corticobasale Degeneration 38-78%, Lewy-body-Demenz 40%) zeigte sich ein positives Applauszeichen. (Isella et al., 2013; Wu et al., 2008; Luzzi et al., 2011)

Eine Differenzierung der Krankheitsbilder anhand des Applauszeichens als klinischen Test ist demnach nicht möglich, wie dies von Dubois et al. zur Differenzierung zwischen PSP und frontotemporaler Demenz sowie Parkinson Erkrankung vorgeschlagen wurde. Dennoch wird bei PSP der Anteil an positivem Applauszeichen im Vergleich zu den anderen untersuchten Krankheitsbildern mit einem Anteil von 70-80% von verschiedenen Autoren am größten angegeben. (Dubois et al., 2005; Luzzi et al., 2011; Somme et al., 2013) Obwohl die Pathophysiologie des Applauszeichens noch unklar ist, scheinen die oben aufgeführten Krankheitsbilder ein gemeinsames Funktionsdefizit aufzuweisen, welches zu einem gestörten Ausführen des Applauszeichens führt. Denn wie auch in unserer Untersuchung wurde in keiner, der oben aufgeführten Studien ein positives Applauszeichen bei der Kontrollgruppe gesunder Probanden festgestellt.

Hinsichtlich der möglichen Pathomechanismen schlossen Luzzi et al. bei der Untersuchung von 105 Patienten mit Alzheimer Erkrankung eine wesentliche Rolle von Apraxie, als diskutierte mögliche Ursache des Applauszeichens, aus. Ebenfalls gab es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung allgemein. Dies stimmt mit dem Ergebnis in unserer Untersuchung überein, wonach wir ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen einem positiven Applauszeichen und dem Nachweis von kognitiven Defiziten anhand des SIDAM und MMSE feststellen konnten. Ein beobachtetes häufigeres Auftreten des Applauszeichens bei den Patienten mit fortgeschrittenen dementiellen Syndrom („severe Alzheimer’s disease“ mit 60%, im Vergleich zu 30-40% „mild to moderate Alzheimer’s disease“) erklären Luzzi et al. durch eine ausgeprägtere frontale kortikale Mitbeteiligung im Krankheitsverlauf der Alzheimer Erkrankung und sehen eine Frontalhirnstörung als Ursache des Applauszeichens für wahrscheinlicher an. (Luzzi et al., 2013)

Ein Frontalhirnsyndrom mit dysexekutivem Syndrom favorisieren mehrere Autoren als zugrundeliegenden Pathomechanismus für ein positives Applauszeichen. (Luzzi et al., 2011; Somme et al., 2013; Tomic et al., 2013)

Wir konnten in der vorliegenden Untersuchung allerdings keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines positiven Applauszeichens und dem Nachweis einer exekutiven Funktionsstörung anhand des EXIT-25 nachweisen (zwei der fünf Patienten mit positivem Applauszeichen waren im EXIT-25 auffällig), was jedoch in Anbetracht der geringen Probandenzahl in unserer Untersuchung kritisch zu beurteilen ist. Vielmehr scheinen viele der Autoren eine Störung sowohl kortikaler als auch subkortikaler Strukturen als möglichen Pathomechanismus anzunehmen, was den großen Anteil an PSP Erkrankten mit positiven Applauszeichen, gegenüber den im Vergleich geringeren Anteilen der primär kortikalen oder vornehmlich subkortikalen Krankheitsbilder erklären würde. (Isella et al., 2013)

Zudem gibt es Hinweise, dass die Basalganglien eine wesentliche Rolle bei der Kontrolle exekutiver Funktionen spielen und funktionell mit dem frontalen Kortex in Verbindung stehen. (Dirnberger et al., 2005; Partiot et al., 1996) Dies entspricht dem von Dubois et al. vorgeschlagenen Pathomechanismus einer Störung sowohl des frontalen Kortex, mit Schwierigkeiten die Bewegungsabfolge mit dreifachem Applaudieren zu planen, und dem gleichzeitigen Vorliegen einer Basalganglienstörung, mit Unfähigkeit eine initiierte automatisierte Bewegungsabfolge zu unterbrechen. (siehe Kapitel B2.3)

Es würde auch die Schwierigkeiten erklären, die erst einmal begonnene automatisierte Abfolge des Applaudierens bei PSP wieder zu unterbrechen. Darüber hinaus könnte dies eine Erklärung für den großen Anteil von Patienten mit frontotemporaler Demenz mit positivem Applauszeichen sein, welcher von Luzzi et al bei 70% bei 15 untersuchten Patienten mit frontotemporaler Demenz angegeben wurde. (Luzzi et al., 2011) Hierbei zu beachten ist allerdings, dass in

der Untersuchung von Dubois et al. keiner der 24 untersuchten Patienten mit frontotemporaler Demenz ein positives Applauszeichen aufwies. (Dubois et al., 2005) Bei ALS wurde neben dem Auftreten von kognitiven Defiziten im Sinne einer frontotemporalen Demenz (siehe Kapitel A4) ebenfalls eine ausgedehnte Affektion der Basalganglien beschrieben (Bede et al., 2013), was mit dem Auftreten des positiven Applauszeichens bei Patienten mit ALS vereinbar wäre. Unterstützt wird diese These ebenfalls durch Einzelfallberichte über Patienten, die nach einer primären Schädigung der Basalganglien durch isolierte cerebrale Infarkte bzw. ein Lymphom ein positives Applauszeichen aufwiesen. (Gallagher et al., 2008, Walsh et al., 2011)

Interessant wäre auch hier eine genetische Diagnostik der Patienten mit positivem Applauszeichen hinsichtlich der beschriebenen Hexanucleotid-Expansion auf Chromosom C9orf72, welche als genetische Ursache für den FTLD/ALS Komplex beschrieben wurde. (siehe Kapitel D2.2) (Cruts et al., 2013) Insgesamt erscheint das Applauszeichen für die klinische Unterscheidung der verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen nicht geeignet zu sein, jedoch könnte es ein Symptom für eine umschriebene Störung neuronaler Strukturen darstellen, die im Krankheitsverlauf den verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen gemein ist. Dabei scheint die These einer möglichen Störung frontaler kortikaler Strukturen und Mitbeteiligung der Basalganglien ein guter Erklärungsansatz für das Auftreten dieses klinischen Zeichens bei ALS zu sein. Ein großer Vorteil ist die einfache Durchführbarkeit als praktisches Screeninginstrument. Dies wäre bei Patienten mit einer so schwer verlaufenden Erkrankung wie der amyotrophen Lateralsklerose bei gut erhaltener Kraft in den Armen sehr wünschenswert zur Einsparung von langen Untersuchungen. Hinsichtlich unserer Fragestellung, ob es als Screeninginstrument für die Detektion von exekutiven Kontrollfunktionsstörungen bei ALS sinnvoll erscheint, ist zusammenfassend zu sagen, dass das Applauszeichen in unserer Untersuchung nicht in Zusammenhang mit Störungen

der exekutiven Kontrollfunktionen, wie durch EXIT-25 untersucht, steht. Somit ist das Applauszeichen als Screeninginstrument in Bezug auf die Frage nicht sinnvoll. Falls eine umschriebene Störung neuronaler Strukturen dem Applauszeichen zu Grunde liegen sollte, wie dies in der Literatur diskutiert wird, kann es nur begrenzt, eine über das motorische System hinausgehende Pathologie bei ALS erfassen. Nichts desto weniger ist das Applauszeichen ein interessantes klinisches Instrument, das bei positivem Ergebnis, mit der Möglichkeit hilfreich sein kann, erweiterte Untersuchungen einzuleiten, zumal gesunde Kontrollpersonen in keiner der Studien auffällig waren.

#### **D4. Kommentar**

Der medizinische Fortschritt in den vergangenen 20 –30 Jahren im Bereich der Diagnostik mit unter anderem beeindruckender Verbesserung der bildgebenden Verfahren auf makro- und mikroanatomischer Ebene, aber auch im Bereich der medizinischen Versorgung und Pflege, führte zu einer erheblichen Besserung der Behandlung von Symptomen und Begleiterkrankungen in der Neurologie insgesamt. Die medizinische Erforschung der Pathomechanismen und Entdeckungen genetischer Zusammenhänge trug in vielen Bereichen der Neurologie zum Verständnis der Krankheitsbilder bei, stellte allerdings auch bisherige Annahmen über verschiedene Krankheitsentitäten in Frage und erforderte vielfach ein Überdenken der Klassifikationen und Definitionen. Dies betraf die verschiedensten Bereiche in der Neurologie, wie zum Beispiel die Epileptologie, die vaskulären Erkrankungen, die Basalganglienerkrankungen und weitere neurodegenerative Erkrankungen.

So gab es auch bei den Motoneuronerkrankungen seit Beginn unserer Untersuchung entscheidende wissenschaftliche Erkenntnisse. Nachdem Ende des neunzehnten Jahrhunderts psychische Störungen bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose Erwähnung in der Literatur fanden, war dies bis zum Ende der 80er und Anfang der 90er eher kein in der Literatur präsent

Thema. Erst seither rückten kognitive Defizite bei Patienten mit Motoneuronerkrankung vermehrt wieder in den Blickpunkt und führten zu Beschreibungen über das Co-Auftreten anderer neurodegenerativer Erkrankungen, wie u.a. aus dem Parkinson-Kreis.

Der Versuch die kognitiven Defizite bei den ALS-Patienten näher zu bestimmen führte zu der Annahme, dass es sich in der Regel, jedoch nicht ausschließlich um eine Form der frontotemporalen Lobärdegeneration handelt. Ende der 90er Jahre wurden für den Kreis der frontotemporalen Lobärdegeneration neue Konsensuskriterien für die klinische Diagnostik vorgeschlagen. (Neary et al., 1998)

So wurde auch von Strong et al. 2009 ein Klassifikationssystem für Motoneuronerkrankungen mit kognitiven Defiziten vorgeschlagen: ALSci, ALSbi, ALS-FTD, FTD-MND, ALS-Demenz. (Strong et al., 2009) Die Aufspaltung der Nomenklatur und immer zahlreicher werdende Überlappungen mit anderen Krankheitsentitäten und histopathologischen Erscheinungen warfen wiederholt die Frage auf, ob es sich tatsächlich um verschiedene Formen der Erkrankungsgruppe „Motoneuronerkrankung“ handelt, oder ob dies nicht ein Resultat des Voranschreitens einer Erkrankung ist, die aufgrund der höheren Lebenserwartung und somit auch vermehrter Manifestation in höherem Lebensalter, weiter voranschreiten kann, bzw. im höheren Lebensalter mit entsprechenden cerebralen Veränderungen beginnt. Je nach individueller Anfälligkeit könnte auch das Eine neuronale System früher oder stärker betroffen sein, als das Andere. Und sind nicht die Ausprägungen der neuronalen Vernetzung der Systeme individuell unterschiedlich, was zu einer Akzentuierung der in Erscheinung tretenden Symptome der „sekundärgeschädigten Systeme“ früher oder später im Krankheitsverlauf bedingen kann? Dies ist nun die bereits von verschiedenen Autoren diskutierte Frage nach dem Continuum einer Erkrankung oder mehreren unterschiedlichen Krankheitsentitäten. Durch die Entdeckung der genetischen Veränderung am

Genort C9orf72 wird ein Teil der Syndrome bestehend aus kognitiven Defiziten und Motoneurondegeneration erklärt und eröffnet ein großes Feld für Theorien über ursächliche Zusammenhänge, pathologische Verbindungen, therapeutische Gedanken und Zusammenhänge zu weiteren Krankheitsbildern. Letztendlich ist von Bedeutung, ob es irgendwann möglich sein wird einen Therapieansatz zu finden oder gar eine Heilung herbeizuführen? Ob die einzelnen Aufsplittungen des Krankheitskreises unterschiedlich behandelt werden müssen, oder ob es irgendwann eine einheitliche Behandlung für einen großen Formenkreis geben wird?



## **E Zusammenfassung**

Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) wurde ursprünglich als eine progrediente degenerative Erkrankung des ersten und zweiten Motoneurons definiert. Zwischenzeitlich wird jedoch immer deutlicher, dass es sich bei der ALS um eine komplexe Krankheitsentität handelt, die multiple Systeme betreffen kann. Meist werden kognitive Defizite beschrieben, die sich bei einem Teil der ALS-Patienten als Demenz vom frontotemporalen Typ (bvFTD) einordnen lassen.

Mit der Identifizierung eines Gendefektes auf Chromosom 9 (C9orf72) wurde erstmals ein zugrundeliegender Pathomechanismus für das gemeinsame Auftreten der ALS und bvFTD belegt.

Ziel dieser Untersuchung ist es den Anteil der Patienten mit kognitiven Defiziten anhand der neuropsychologischen Testbatterie SIDAM-Leistungsteil sowie MMSE zu bestimmen, sowie den Anteil der Patienten mit einer Störung der exekutiven Kontrollfunktionen (ECF) im Sinne einer frontotemporalen Lobärdegeneration (FTLD), anhand des Testverfahrens EXIT-25 zu erfassen. Untersucht wird auch, ob ALS-Patienten mit bulbärer Verlaufsform häufiger Anzeichen einer Störung der ECF aufweisen. Weiterhin wird die Frage, ob das Applauszeichen, als ein einfacher klinischer Test, eine Störung von ECF bei ALS-Patienten erfasst und als Screeninginstrument sinnvoll ist, erörtert.

Hierzu wurden 22 Patienten mit sporadischer ALS entsprechend der revidierten El Escorial Konsensus Kriterien (männlich (68,1%) /weiblich (31,9%); mittleres Alter 65,0 Jahre) und einem Kraftgrad von mindestens 4/5 in den Armen anhand der oben aufgeführten psychometrischen Verfahren untersucht. Die Patientengruppe wurde mit einer nach Alter und Geschlecht zugeordneten Kontrollgruppe gesunder Probanden verglichen. Insgesamt waren 12 ALS-Patienten (54,5%) in SIDAM, MMSE oder in beiden Tests kognitiv auffällig, was dem Anteil generell kognitiv Beeinträchtigter in der Literatur entspricht und sich statistisch signifikant von der Kontrollgruppe unterscheidet. Bei neun Patienten (40,9%) zeigte sich eine Störung der ECF anhand EXIT-25, jedoch bei keiner Kontroll-

person. Dieser erhöhte Anteil, im Vergleich zu den in der Literatur angegebenen 5-15% ALS-Patienten mit einer frontotemporalen Demenz (bvFTD), könnte durch die Mitberücksichtigung einer Störung der ECF denkbar sein, die noch nicht die Kriterien für die Diagnose einer bvFTD erfüllt. Eine weit größere Verbreitung von diskreteren Verhaltensauffälligkeiten und kognitiven Störungen bei der ALS wird angenommen. 55% der Patienten mit bulbärem Verlauf (5 aus 9 ALS-Patienten) erzielten im EXIT-25 ein auffälliges Ergebnis, im Vergleich zu 31% der Patienten mit spinalem Verlauf (4 aus 13 ALS-Patienten). Unter Berücksichtigung der geringen Fallzahl in unserer Studie, können wir letztendlich keinen Nachweis für ein häufigeres Auftreten einer Störung der ECF bei Patienten mit primär bulbärer Manifestation der ALS, im Vergleich zur spinalen Verlaufsform, anhand der angewandten neuropsychologischen Untersuchungsmethoden feststellen. Mit dem Auftreten eines positiven Applauszeichens bei fünf Patienten (23%) und keiner Kontrollperson, beschreiben wir erstmals dessen Beobachtung bei ALS und bestätigen bereits verschiedene andere Untersuchungen, wonach dies ein Phänomen bei unterschiedlichen neurodegenerativen Erkrankungen darstellt (Parkinson-Syndrome, FTD, Lewy-body-Demenz, Demenz vom Alzheimer-Typ, etc.). Wir konnten keinen Zusammenhang zwischen einem positiven Applauszeichen und dem Nachweis bzw. Schweregrad von kognitiven Defiziten anhand des SIDAM und MMSE feststellen. Ebenfalls fanden wir keinen Zusammenhang zwischen einem positiven Applauszeichen und dem Nachweis einer exekutiven Funktionsstörung anhand des EXIT-25. Einige Autoren favorisieren als Pathomechanismus eine Störung sowohl kortikaler als auch subkortikaler Strukturen unter Mitbeteiligung der Basalganglien, was auch das Auftreten des Applauszeichens bei der ALS erklären könnte. Jedoch erscheint das Applauszeichen hinsichtlich unserer Fragestellung, ob es als Screeninginstrument für die Detektion von exekutiven Kontrollfunktionsstörungen bei ALS sinnvoll erscheint, anhand unserer Daten als nicht geeignet.

## F Literaturverzeichnis

Abdo, W.F., van Norden, A.G.W., de Laat, K.F., de Leeuw, F.-E., Borm, G.F., Verbeek, M.M., Kremer, P.H.P., and Bloem, B.R. (2007). Diagnostic accuracy of the clapping test in Parkinsonian disorders. *J. Neurol.* 254, 1366–1369.

Abrahams, S., Goldstein, L.H., Chalabi, A. Al-, Pickering, A., Morris, R.G., Passingham, R.E., Brooks, D.J., and Leigh, P.N. (1997). Relation between cognitive dysfunction and pseudobulbar palsy in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 62, 464–472.

Achi, E.Y., Rudnicki, S.A. (2012). ALS and Frontotemporal Dysfunction: A Review. *Neurol. Res. Int.* 2012, 806306

Adelman A, Amith B, Mitsumoto H Amyotrophic lateral sclerosis. In: Adelman A, Smith B, Mitsumoto H: *Encyclopedia of Neuroscience in CD-Rom*. Elsevier, New York, 1998. In *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, (New York, 1998: Elsevier),.

Andersen, P.M. (2006). Amyotrophic lateral sclerosis associated with mutations in the CuZn superoxide dismutase gene. *Curr Neurol Neurosci Rep* 6, 37–46.

Anthony, J.C., LeResche, L., Niaz, U., Korff, M.R. von, and Folstein, M.F. (1982). Limits of the “Mini-Mental State” as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. *Psychol Med* 12, 397–408.

Arai, T., Hasegawa, M., Akiyama, H., Ikeda, K., Nonaka, T., Mori, H., Mann, D., Tsuchiya, K., Yoshida, M., Hashizume, Y., et al. (2006). TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 351, 602–611.

Bak, T.H., and Hodges, J.R. (2001). Motor neurone disease, dementia and aphasia: coincidence, co-occurrence or continuum? *J. Neurol.* 248, 260–270.

Bede, P., Elamin, M., Byrne, S., McLaughlin, R.L., Kenna, K., Vajda, A., Pender, N., Bradley, D.G., and Hardiman, O. (2013). Basal ganglia involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 81, 2107–2115.

Bickel, H., Mösch, E., and Förstl, H. (2007). Kognitives Screening und Vorhersage von Demenzen mithilfe des SIDAM. *Psychiatr Prax* 34, 139–144.

Boxer, A.L., and Miller, B.L. (2005). Clinical features of frontotemporal dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 19 Suppl 1, S3–S6.

Brayne, C., and Calloway, P. (1990). The association of education and socioeconomic status with the Mini Mental State Examination and the clinical diagnosis of dementia in elderly people. *Age Ageing* 19, 91–96.

Brooks, B.R., Miller, R.G., Swash, M., Munsat, T.L., and World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases (2000). El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Other Motor Neuron Disord.* 1, 293–299.

- Burkart, M., Heun, R., Maier, W., and Benkert, O. (1998). Demenzscreening im klinischen Alltag Eine vergleichende Analyse von MMSE, SIDAM und ADAS. *Nervenarzt* 69, 983–990.
- Cavalleri, F., and De Renzi, E. (1994). Amyotrophic lateral sclerosis with dementia. *Acta Neurol. Scand.* 89, 391–394.
- Cedarbaum, J.M., and Stambler, N. (1997). Performance of the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS) in multicenter clinical trials. *J. Neurol. Sci.* 152 Suppl 1, S1–S9.
- Cedarbaum, J.M., Stambler, N., Malta, E., Fuller, C., Hilt, D., Thurmond, B., and Nakanishi, A. (1999). The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J. Neurol. Sci.* 169, 13–21.
- Chattopadhyay, M., and Valentine, J.S. (2009). Aggregation of copper-zinc superoxide dismutase in familial and sporadic ALS. *Antioxid. Redox Signal.* 11, 1603–1614.
- Chen, R., Grand'Maison, F., Strong, M.J., Ramsay, D.A., and Bolton, C.F. (1996). Motor neuron disease presenting as acute respiratory failure: a clinical and pathological study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 60, 455–458.
- Coco, D. Lo, Marchese, S., La Bella, V., Piccoli, T., and Coco, A. Lo (2007). The amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale predicts survival time in amyotrophic lateral sclerosis patients on invasive mechanical ventilation. *Chest* 132, 64–69.
- Corcia, P., Jafari-Schlupe, H.-F., Lardillier, D., Mazyad, H., Giraud, P., Clavelou, P., Pouget, J., and Camu, W. (2003). A clustering of conjugal amyotrophic lateral sclerosis in southeastern France. *Arch. Neurol.* 60, 553–557.
- Crum, R.M., Anthony, J.C., Bassett, S.S., and Folstein, M.F. (1993). Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA* 269, 2386–2391.
- Cruts, M., Gijselinck, I., Van Langenhove, T., van der Zee, J., and Van Broeckhoven, C. (2013). Current insights into the C9orf72 repeat expansion diseases of the FTLD/ALS spectrum. *Trends Neurosci.* 36, 450–459.
- Danek, A. (2002). Kognitive Neurologie und Neuropsychologie. In *Frontalhirn-Funktionen und Erkrankungen*, P.D.H. Förstl, ed. (Springer Berlin Heidelberg), p. 42 ff.
- Dick, J.P., Guilloff, R.J., Stewart, A., Blackstock, J., Bielawska, C., Paul, E.A., and Marsden, C.D. (1984). Mini-mental state examination in neurological patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 47, 496–499.
- Dirnberger, G., Frith, C.D., and Jahanshahi, M. (2005). Executive dysfunction in Parkinson's disease is associated with altered pallidal-frontal processing. *Neuroimage* 25, 588–599.
- Dubois, B., Slachevsky, A., Pillon, B., Beato, R., Villalpona, J.M., and Litvan, I. (2005). "Applause sign" helps to discriminate PSP from FTD and PD. *Neurology* 64, 2132–2133.
- Dufouil, C., Clayton, D., Brayne, C., Chi, L.Y., Denning, T.R., Paykel, E.S., O'Connor, D.W., Ahmed, A., McGee, M.A., and Huppert, F.A. (2000). Population norms for the MMSE in the

very old: estimates based on longitudinal data. Mini-Mental State Examination. *Neurology* 55, 1609–1613.

Elamin, M., Phukan, J., Bede, P., Jordan, N., Byrne, S., Pender, N., and Hardiman, O. (2011). Executive dysfunction is a negative prognostic indicator in patients with ALS without dementia. *Neurology* 76, 1263–1269.

Espino, D.V., Lichtenstein, M.J., Palmer, R.F., and Hazuda, H.P. (2001). Ethnic differences in mini-mental state examination (MMSE) scores: where you live makes a difference. *J Am Geriatr Soc* 49, 538–548.

Folstein, M.F., Folstein, S.E., and McHugh, P.R. (1975). “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12, 189–198.

Gallagher, D.A., Schott, J.M., Childerhouse, A., Wilhelm, T., Gale, A.N., and Schrag, A. (2008). Reversible “Applause sign” secondary to diffuse large B cell lymphoma. *Mov. Disord.* 23, 2426–2428.

Garcin, B., Lillo, P., Hornberger, M., Piguet, O., Dawson, K., Nestor, P.J., and Hodges, J.R. (2009). Determinants of survival in behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology* 73, 1656–1661.

Gentileschi, V., Muggia, S., Poloni, M., and Spinnler, H. (1999). Fronto-temporal dementia and motor neuron disease: a neuropsychological study. *Acta Neurol. Scand.* 100, 341–349.

Giordana, M.T., Ferrero, P., Grifoni, S., Pellerino, A., Naldi, A., and Montuschi, A. (2011). Dementia and cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a review. *Neurol. Sci.* 32, 9–16.

Giordani, B., Boivin, M.J., Hall, A.L., Foster, N.L., Lehtinen, S.J., Bluemlein, L.A., and Berent, S. (1990). The utility and generality of Mini-Mental State Examination scores in Alzheimer’s disease. *Neurology* 40, 1894–1896.

Gitcho, M.A., Baloh, R.H., Chakraverty, S., Mayo, K., Norton, J.B., Levitch, D., Hatanpaa, K.J., White, C.L., Bigio, E.H., Caselli, R., et al. (2008). TDP-43 A315T mutation in familial motor neuron disease. *Ann. Neurol.* 63, 535–538.

Goldstein, L.H., and Abrahams, S. (2013). Changes in cognition and behaviour in amyotrophic lateral sclerosis: nature of impairment and implications for assessment. *Lancet Neurol* 12, 368–380.

Gordon, P.H. (2013). Amyotrophic Lateral Sclerosis: An update for 2013 Clinical Features, Pathophysiology, Management and Therapeutic Trials. *Aging Dis* 4, 295–310.

Grigoletto, F., Zappalà, G., Anderson, D.W., and Lebowitz, B.D. (1999). Norms for the Mini-Mental State Examination in a healthy population. *Neurology* 53, 315–320.

Gunnarsson, L.G., Dahlbom, K., and Strandman, E. (1991). Motor neuron disease and dementia reported among 13 members of a single family. *Acta Neurol. Scand.* 84, 429–433.

Hayashi, H., and Kato, S. (1989). Total manifestations of amyotrophic lateral sclerosis. ALS in the totally locked-in state. *J. Neurol. Sci.* 93, 19–35.

- Hensel, A., Luck, T., Lippa, M., Glaesmer, H., Angermeyer, M.C., and Riedel-Heller, S.G. (2009). Does a reliable decline in Mini Mental State Examination total score predict dementia? Diagnostic accuracy of two reliable change indices. *Dement Geriatr Cogn Disord* 27, 50–58.
- Hosler, B.A., Siddique, T., Sapp, P.C., Sailor, W., Huang, M.C., Hossain, A., Daube, J.R., Nance, M., Fan, C., Kaplan, J., et al. (2000). Linkage of familial amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia to chromosome 9q21-q22. *JAMA* 284, 1664–1669.
- Hudson, A.J. (1981). Amyotrophic lateral sclerosis and its association with dementia, parkinsonism and other neurological disorders: a review. *Brain* 104, 217–247.
- Isella, V., Rucci, F., Traficante, D., Mapelli, C., Ferri, F., and Appollonio, I.M. (2013). The applause sign in cortical and cortical-subcortical dementia. *J. Neurol.* 260, 1099–1103.
- Jackson, M., Lennox, G., and Lowe, J. (1996). Motor neurone disease-inclusion dementia. *Neurodegeneration* 5, 339–350.
- Josephs, K.A. (2008). Frontotemporal dementia and related disorders: deciphering the enigma. *Ann. Neurol.* 64, 4–14.
- Josephs, K.A., Knopman, D.S., Whitwell, J.L., Boeve, B.F., Parisi, J.E., Petersen, R.C., and Dickson, D.W. (2005). Survival in two variants of tau-negative frontotemporal lobar degeneration: FTL-D vs FTL-MND. *Neurology* 65, 645–647.
- Kaufmann, P., Levy, G., Thompson, J.L.P., Delbene, M.L., Battista, V., Gordon, P.H., Rowland, L.P., Levin, B., and Mitumoto, H. (2005). The ALSFRS predicts survival time in an ALS clinic population. *Neurology* 64, 38–43.
- Kaufmann, P., Levy, G., Montes, J., Buchsbaum, R., Barsdorf, A.I., Battista, V., Arbing, R., Gordon, P.H., Mitumoto, H., Levin, B., et al. (2007). Excellent inter-rater, intra-rater, and telephone-administered reliability of the ALSFRS-R in a multicenter clinical trial. *Amyotroph Lateral Scler* 8, 42–46.
- Kertesz, A. (2006). Progress in clinical neurosciences: Frontotemporal dementia-pick's disease. *Can J Neurol Sci* 33, 141–148.
- Kertesz, A. (2007). Pick complex--historical introduction. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 21, S5–S7.
- Kertesz, A., and Munoz, D. (2004). Relationship between frontotemporal dementia and corticobasal degeneration/progressive supranuclear palsy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 17, 282–286.
- Kertesz, A., McMonagle, P., Blair, M., Davidson, W., and Munoz, D.G. (2005). The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain* 128, 1996–2005.
- Kimura, F., Fujimura, C., Ishida, S., Nakajima, H., Furutama, D., Uehara, H., Shinoda, K., Sugino, M., and Hanafusa, T. (2006). Progression rate of ALSFRS-R at time of diagnosis predicts survival time in ALS. *Neurology* 66, 265–267.

- Knopman, D.S., Petersen, R.C., Edland, S.D., Cha, R.H., and Rocca, W.A. (2004). The incidence of frontotemporal lobar degeneration in Rochester, Minnesota, 1990 through 1994. *Neurology* 62, 506–508.
- Kobayashi, M., Ikeda, K., Kinoshita, M., and Iwasaki, Y. (1999). Amyotrophic lateral sclerosis with supranuclear ophthalmoplegia and rigidity. *Neurol. Res.* 21, 661–664.
- Kukull, W.A., Larson, E.B., Teri, L., Bowen, J., McCormick, W., and Pfanschmidt, M.L. (1994). The Mini-Mental State Examination score and the clinical diagnosis of dementia. *J Clin Epidemiol* 47, 1061–1067.
- Leigh, P.N., Whitwell, H., Garofalo, O., Buller, J., Swash, M., Martin, J.E., Gallo, J.M., Weller, R.O., and Anderton, B.H. (1991). Ubiquitin-immunoreactive intraneuronal inclusions in amyotrophic lateral sclerosis. Morphology, distribution, and specificity. *Brain* 114 ( Pt 2), 775–788.
- Logroscino, G., Traynor, B.J., Hardiman, O., Chiò, A., Mitchell, D., Swingler, R.J., Millul, A., Benn, E., Beghi, E., and EURALS (2010). Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 81, 385–390.
- Lomen-Hoerth, C., Anderson, T., and Miller, B. (2002). The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology* 59, 1077–1079.
- Lomen-Hoerth, C., Murphy, J., Langmore, S., Kramer, J.H., Olney, R.K., and Miller, B. (2003). Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? *Neurology* 60, 1094–1097.
- Luzzi, S., Fabi, K., Pesallaccia, M., Silvestrini, M., and Provinciali, L. (2011). Applause sign: is it really specific for Parkinsonian disorders? Evidence from cortical dementias. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 82, 830–833.
- Luzzi, S., Fabi, K., Pesallaccia, M., Silvestrini, M., and Provinciali, L. (2013). Applause sign in Alzheimer's disease: relationships to cognitive profile and severity of illness. *J. Neurol.* 260, 172–175.
- Mackenzie, I.R.A., Bigio, E.H., Ince, P.G., Geser, F., Neumann, M., Cairns, N.J., Kwong, L.K., Forman, M.S., Ravits, J., Stewart, H., et al. (2007). Pathological TDP-43 distinguishes sporadic amyotrophic lateral sclerosis from amyotrophic lateral sclerosis with SOD1 mutations. *Ann. Neurol.* 61, 427–434.
- Maekawa, S., Leigh, P.N., King, A., Jones, E., Steele, J.C., Bodi, I., Shaw, C.E., Hortobagyi, T., and Sarraj, S. Al- (2009). TDP-43 is consistently co-localized with ubiquitinated inclusions in sporadic and Guam amyotrophic lateral sclerosis but not in familial amyotrophic lateral sclerosis with and without SOD1 mutations. *Neuropathology* 29, 672–683.
- Majoor-Krakauer, D., Ottman, R., Johnson, W.G., and Rowland, L.P. (1994). Familial aggregation of amyotrophic lateral sclerosis, dementia, and Parkinson's disease: evidence of shared genetic susceptibility. *Neurology* 44, 1872–1877.
- Malloy, P.F., Cummings, J.L., Coffey, C.E., Duffy, J., Fink, M., Lauterbach, E.C., Lovell, M., Royall, D., and Salloway, S. (1997). Cognitive screening instruments in neuropsychiatry: a

report of the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 9, 189–197.

Marangi, G., and Traynor, B.J. (2015). Genetic causes of amyotrophic lateral sclerosis: new genetic analysis methodologies entailing new opportunities and challenges. *Brain Res.* 1607, 75–93.

Marin, B., Gil, J., Preux, P.M., Funalot, B., and Couratier, P. (2009). Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in the Limousin region of France, 1997-2007. *Amyotroph Lateral Scler* 10, 216–220.

Martínez, H.R., Molina-López, J.F., Cantú-Martínez, L., González-Garza, M.T., Moreno-Cuevas, J.E., Couret-Alcaraz, P., Treviño, S.A., Webb-Vargas, Y., Caro, E., Gil-Valadez, A., et al. (2011). Survival and clinical features in Hispanic amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler* 12, 199–205.

McKhann, G.M., Albert, M.S., Grossman, M., Miller, B., Dickson, D., Trojanowski, J.Q., and Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease (2001). Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Arch. Neurol.* 58, 1803–1809.

Monsch, A.U., Foldi, N.S., Ermini-Fünfschilling, D.E., Berres, M., Taylor, K.I., Seifritz, E., Stähelin, H.B., and Spiegel, R. (1995). Improving the diagnostic accuracy of the Mini-Mental State Examination. *Acta Neurol. Scand.* 92, 145–150.

Mungas, D., Marshall, S.C., Weldon, M., Haan, M., and Reed, B.R. (1996). Age and education correction of Mini-Mental State Examination for English and Spanish-speaking elderly. *Neurology* 46, 700–706.

Murphy, J.M., Henry, R.G., Langmore, S., Kramer, J.H., Miller, B.L., and Lomen-Hoerth, C. (2007). Continuum of frontal lobe impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch. Neurol.* 64, 530–534.

Nalini, A., Thennarasu, K., Gourie-Devi, M., Shenoy, S., and Kulshreshtha, D. (2008). Clinical characteristics and survival pattern of 1,153 patients with amyotrophic lateral sclerosis: experience over 30 years from India. *J. Neurol. Sci.* 272, 60–70.

Neary, D., and Snowden, J. (1996). Fronto-temporal dementia: nosology, neuropsychology, and neuropathology. *Brain Cogn* 31, 176–187.

Neary, D., Snowden, J.S., Northen, B., and Goulding, P. (1988). Dementia of frontal lobe type. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 51, 353–361.

Neary, D., Snowden, J.S., Mann, D.M., Northen, B., Goulding, P.J., and Macdermott, N. (1990). Frontal lobe dementia and motor neuron disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 53, 23–32.

Neary, D., Snowden, J.S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., Freedman, M., Kertesz, A., Robert, P.H., Albert, M., et al. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 51, 1546–1554.

Neary, D., Snowden, J.S., and Mann, D.M. (2000). Cognitive change in motor neurone disease/amyotrophic lateral sclerosis (MND/ALS). *J. Neurol. Sci.* 180, 15–20.



Neumann, M., Sampathu, D.M., Kwong, L.K., Truax, A.C., Micsenyi, M.C., Chou, T.T., Bruce, J., Schuck, T., Grossman, M., Clark, C.M., et al. (2006). Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 314, 130–133.

Niizato, K., Tsuchiya, K., Tominaga, I., Kato, Y., and Ikeda, K. (1997). Pick's disease with amyotrophic lateral sclerosis (ALS): report of two autopsy cases and literature review. *J. Neurol. Sci.* 148, 107–112.

Norris, F., Shepherd, R., Denys, E., U, K., Mukai, E., Elias, L., Holden, D., and Norris, H. (1993). Onset, natural history and outcome in idiopathic adult motor neuron disease. *J. Neurol. Sci.* 118, 48–55.

Okamoto, K., Mizuno, Y., and Fujita, Y. (2008). Bunina bodies in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology* 28, 109–115.

Okuda, B., Yamamoto, T., Yamasaki, M., Maya, K., and Imai, T. (1992). Motor neuron disease with slow eye movements and vertical gaze palsy. *Acta Neurol. Scand.* 85, 71–76.

Partiot, A., Vérin, M., Pillon, B., Teixeira-Ferreira, C., Agid, Y., and Dubois, B. (1996). Delayed response tasks in basal ganglia lesions in man: further evidence for a striato-frontal cooperation in behavioural adaptation. *Neuropsychologia* 34, 709–721.

Pernecky, R., Wagenpfeil, S., Komossa, K., Grimmer, T., Diehl, J., and Kurz, A. (2006). Mapping scores onto stages: mini-mental state examination and clinical dementia rating. *Am J Geriatr Psychiatry* 14, 139–144.

Pick A. (1892). Über die Beziehung der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prag Med Wochenschr* 165–167.

Poorkaj, P., Tsuang, D., Wijsman, E., Steinbart, E., Garruto, R.M., Craig, U.K., Chapman, N.H., Anderson, L., Bird, T.D., Plato, C.C., et al. (2001). TAU as a susceptibility gene for amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism dementia complex of Guam. *Arch. Neurol.* 58, 1871–1878.

Portet, F., Cadilhac, C., Touchon, J., and Camu, W. (2001). Cognitive impairment in motor neuron disease with bulbar onset. *Amyotroph. Lateral Scler. Other Motor Neuron Disord.* 2, 23–29.

Pugdahl, K., Fuglsang-Frederiksen, A., de Carvalho, M., Johnsen, B., Fawcett, P.R.W., Labarre-Vila, A., Liguori, R., Nix, W.A., and Schofield, I.S. (2007). Generalised sensory system abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis: a European multicentre study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 78, 746–749.

Ragonese, P., Cellura, E., Aridon, P., Amelio, M. D', Spataro, R., Taiello, A.C., Maimone, D., La Bella, V., and Savettieri, G. (2012). Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Sicily: A population based study. *Amyotroph Lateral Scler* 13, 284–287.

Ratnavalli, E., Brayne, C., Dawson, K., and Hodges, J.R. (2002). The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology* 58, 1615–1621.

Ringholz, G.M., Appel, S.H., Bradshaw, M., Cooke, N.A., Mosnik, D.M., and Schulz, P.E. (2005). Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology* 65, 586–590.

- Riviere, M., Meininger, V., Zeisser, P., and Munsat, T. (1998). An analysis of extended survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis treated with riluzole. *Arch. Neurol.* 55, 526–528.
- Rodgers-Johnson, P., Garruto, R.M., Yanagihara, R., Chen, K.M., Gajdusek, D.C., and Gibbs, C.J. (1986). Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia on Guam: a 30-year evaluation of clinical and neuropathologic trends. *Neurology* 36, 7–13.
- Rosso, S.M., Landweer, E.-J., Houterman, M., Donker Kaat, L., van Duijn, C.M., and van Swieten, J.C. (2003a). Medical and environmental risk factors for sporadic frontotemporal dementia: a retrospective case-control study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 74, 1574–1576.
- Rosso, S.M., Donker Kaat, L., Baks, T., Joosse, M., de Koning, I., Pijnenburg, Y., de Jong, D., Dooijes, D., Kamphorst, W., Ravid, R., et al. (2003b). Frontotemporal dementia in The Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain* 126, 2016–2022.
- Royall, D.R., Mahurin, R.K., and Gray, K.F. (1992). Bedside assessment of executive cognitive impairment: the executive interview. *J Am Geriatr Soc* 40, 1221–1226.
- Royall, D.R., Mahurin, R.K., and Cornell, J. (1994). Bedside assessment of frontal degeneration: distinguishing Alzheimer's disease from non-Alzheimer's cortical dementia. *Exp Aging Res* 20, 95–103.
- Royall, D.R., Palmer, R., Chiodo, L.K., and Polk, M.J. (2004). Declining executive control in normal aging predicts change in functional status: the Freedom House Study. *J Am Geriatr Soc* 52, 346–352.
- Schreiber, H., Gaigalat, T., Wiedemuth-Catrinescu, U., Graf, M., Uttner, I., Muche, R., and Ludolph, A.C. (2005). Cognitive function in bulbar- and spinal-onset amyotrophic lateral sclerosis. A longitudinal study in 52 patients. *J. Neurol.* 252, 772–781.
- Silani, V., Messina, S., Poletti, B., Morelli, C., Doretto, A., Ticozzi, N., and Maderna, L. (2011). The diagnosis of Amyotrophic lateral sclerosis in 2010. *Arch Ital Biol* 149, 5–27.
- Slachevsky A, Pillon B, Beato R, Villalpando JM, Litvan I, Dubois B. (2002). The “Signe de l'Applausissement” in PSP. *Neurology* 58 (Suppl 3): A480.
- Somme, J., Gómez-Esteban, J.C., Tijero, B., Berganzo, K., Lezcano, E., and Zarranz, J.J. (2013). The applause sign and neuropsychological profile in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 115, 1230–1233.
- Sreedharan, J., Blair, I.P., Tripathi, V.B., Hu, X., Vance, C., Rogelj, B., Ackerley, S., Durnall, J.C., Williams, K.L., Buratti, E., et al. (2008). TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 319, 1668–1672.
- Stokholm, J., Vogel, A., Gade, A., and Waldemar, G. (2005). The executive interview as a screening test for executive dysfunction in patients with mild dementia. *J Am Geriatr Soc* 53, 1577–1581.
- Strong, M.J., Grace, G.M., Freedman, M., Lomen-Hoerth, C., Woolley, S., Goldstein, L.H., Murphy, J., Shoesmith, C., Rosenfeld, J., Leigh, P.N., et al. (2009). Consensus criteria for the

diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 10, 131–146.

Theys, P.A., Peeters, E., and Robberecht, W. (1999). Evolution of motor and sensory deficits in amyotrophic lateral sclerosis estimated by neurophysiological techniques. *J. Neurol.* 246, 438–442.

Thijs, V., Peeters, E., Theys, P., Matthijs, G., and Robberecht, W. (2000). Demographic characteristics and prognosis in a Flemish amyotrophic lateral sclerosis population. *Acta Neurol Belg* 100, 84–90.

Todman, D. (2009). Arnold Pick (1851–1924). *J. Neurol.* 256, 504–505.

Tombaugh, T.N., and McIntyre, N.J. (1992). The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc* 40, 922–935.

Tomic, S., Vladetic, M., Solic, K., Misevic, S., and Soldo, S.B. (2013). The applause sign in Parkinson's disease patients is related to dysexecutive syndrome. *J Clin Neurosci* 20, 1734–1736.

Tysnes, O.B., Vollset, S.E., and Aarli, J.A. (1991). Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Hordaland county, western Norway. *Acta Neurol. Scand.* 83, 280–285.

Ullsperger, M., and Cramon, D.Y. von (2006). Funktionen frontaler Strukturen. In *Neuropsychologie*, P.D.D.H.-O. Karnath, and P.D.P. Thier, eds. (Springer Berlin Heidelberg), pp. 479–488.

Vázquez, M.C., Ketzoian, C., Legnani, C., Rega, I., Sánchez, N., Perna, A., Penela, M., Aguirrezábal, X., Druet-Cabanac, M., and Medici, M. (2008). Incidence and prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in Uruguay: a population-based study. *Neuroepidemiology* 30, 105–111.

Walsh, R.A., Duggan, J., and Lynch, T. (2011). Localisation of the applause sign in a patient with acute bilateral lenticular infarction. *J. Neurol.* 258, 1180–1182.

Warton S, Ince PG (2003). Pathology of Motor neuron disorders. In *Motor Neuron Disorders*, (Philadelphia: Butterworth Heinemann), pp. 17–41.

Weder, N.D., Aziz, R., Wilkins, K., and Tampi, R.R. (2007). Frontotemporal dementias: a review. *Ann Gen Psychiatry* 6, 15.

Wijesekera, L.C., and Leigh, P.N. (2009). Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet J Rare Dis* 4, 1750–1772.

Wolf, J., Wöhrle, J.C., Palm, F., Nix, W.A., Maschke, M., Safer, A., Becher, H., and Grau, A.J. (2014). Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Rhineland-Palatinate, Germany. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 15, 269–274.

Woodford, H.J., and George, J. (2007). Cognitive assessment in the elderly: a review of clinical methods. *QJM* 100, 469–484.

Wu, L.J.C., Sitburana, O., Davidson, A., and Jankovic, J. (2008). Applause sign in Parkinsonian disorders and Huntington's disease. *Mov. Disord.* 23, 2307–2311.

Zaudig, M., Josef, and Hiller, W. (1996). SIDAM: Strukturiertes Interview für die Diagnose der Demenz vom Alzheimer Typ, der Multiinfarkt-Demenz und Demenzen anderer Aetiologie nach DSM-III-R, DSM-IV und ICD-10. Manual (Bern: Huber, Hans).

Zoccolella, S., Beghi, E., Palagano, G., Fraddosio, A., Samarelli, V., Lamberti, P., Lepore, V., Serlenga, L., Logroscino, G., and SLAP registry (2006). Signs and symptoms at diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study in southern Italy. *Eur. J. Neurol.* 13, 789–792.

(1994). Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 57, 416–418.

## G Abkürzungsverzeichnis

ADAS	Alzheimer's Disease Assessment Scale
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ALSbi	Amyotrophe Lateralsklerose assoziiert mit Verhaltensauffälligkeiten
ALS-Demenz	Amyotrophe Lateralsklerose mit Demenz, welche die Kriterien für eine frontotemporale Demenz nicht erfüllt
ALS-G	Amyotrophe Lateralsklerose auf Guam
ALSFRS-R	Revidierte Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating scale
ALS-FTD	Amyotrophe Lateralsklerose mit Demenz, welche die Kriterien für eine frontotemporale Demenz erfüllt
ALSsci	Amyotrophe Lateralsklerose assoziiert mit kognitiven Defiziten
bvFTD	behavioral frontotemporale Demenz
CBD	corticobasale Degeneration
Cu/Zn SOD	Kupfer/Zink Superoxiddismutase
ECF	Exekutive Kontrollfunktionen
FTD	Frontotemporale Demenz
FTLD	Frontotemporale Lobärdegeneration
FTLD-MND	Frontotemporale Lobärdegeneration mit pathologischem Nachweis einer Motoneuron- degeneration, die nicht die Kriterien für ALS erfüllt
FUS	FUS (fused in sarcoma) Gen
MAPT	microtubule associated protein tau gene
MMSE	Mini-Mental-Status-Test
MND	Motoneuronerkrankung

MND-FTD-Komplex	Motoneuronerkrankung-frontotemporale Demenz-Komplex
PAS	positives Applauszeichen
PBP	progressive Bulbärparalyse
PDC-G	Komplex aus Morbus Parkinson und Demenz auf Guam
PGRN	Progranulin-Gen
PLS	Primäre Lateralsklerose
PNFA	progressive nonfluent aphasia
PPA	primär progrediente Aphasie
PSP	Progressive supranukleäre Blickparese
SA	semantische Demenz
SemD	semantische Demenz
SIDAM	strukturiertes Interview zur Diagnose von Demenzen vom Alzheimer Typ, der Multiinfarkt-Demenz und Demenzen anderer Ätiologie
SISCO	SIDAM-Score
SOD1	Superoxiddismutase 1
SPECT	single photon emission computed tomography
TARDBP	Genort des TAR-DNA-binding-Protein-43
TDP-43	TAR-DNA-binding-Protein-43

## **H Anhänge**

**Arbeitsblatt El Escorial Diagnosekriterien**

**Arbeitsblatt Applauszeichen**





Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Untersuchung am:

### **Revidierte El Escorial - Diagnosekriterien der ALS**

(Brooks et al. ALS and other motor neuron disorders 2000 1, 293–299)

<b>Region</b>	<b>Zeichen des 1. Motoneurons</b> Reflexsteigerung; Tonuserhöhung; Klonus	<b>Zeichen des 2. Motoneurons</b> Muskelschwäche; Atrophie; Faszikulationen
<b>Hirnstamm</b>	_ Masseterklonus _ Würgreflex _ Schnauz-Reflex _ Pathologisches Lachen/Weinen _ Zwangs-Gähnen _ Pathologische MERs _ Spastische Tonuserhöhung	_ Kaumuskulatur; Gesicht _ Gaumen _ Zunge _ Larynx
<b>Zervikales Rückenmark</b>	_ Klioni _ Pathologische MERs _ Trömner-Reflex (= Hoffmann Reflex) _ Spastische Tonuserhöhung _ Erhaltene Reflexe bei atrophischen Paresen am Arm	_ Hals _ Arm _ Hand _ Diaphragma
<b>Thorakales Rückenmark</b>	_ Fehlende Bauchhautreflexe _ Gesteigerte Bauchdeckenreflexe _ Spastische Tonuserhöhung	_ Rücken _ Abdomen
<b>Lumbosakrales Rückenmark (= distal des Beckens)</b>	_ Klioni _ Pathologische MERs _ Babinski-Zeichen _ Spastische Tonuserhöhung _ Erhaltene Reflexe bei atrophischen Paresen am Bein	_ Rücken _ Abdomen _ Bein _ Fuß

### **Erstmanifestation der ALS:**

### **Elektrophysiologische Untersuchung:**

#### **EMG: Zeichen der aktiven Denervierung:**

- ☐ Fibrillationen
- ☐ Positive scharfe Wellen

### **Zeichen der chronischen Denervierung:**

- ☐ Riesenpotentiale der motorischen Einheiten mit verlängerter Dauer, vermehrter Polyphasie und (häufig) vergrößerter Amplitude
- ☐ Vermindertes Interferenzmuster bei Impulsraten > 10 Hz
- ☐ Aufgesplitterte Muskelaktionspotentiale
- ☐ **Faszikulationspotentiale**
- ☐ **Sonstige**

### **Nervenleitungsgeschwindigkeit**

- ☐ Sensible NLG
- ☐ Motorische NLG

### **Bildgebende Untersuchung:**

### **Zusammenfassung:**

<input type="checkbox"/>	<b>Definitive ALS</b> Regionen	Zeichen des 1. und 2. Motoneurons (MN) in 3
<input type="checkbox"/>	<b>Wahrscheinliche ALS</b>	1. und 2. Motoneuron (MN) in 2 Regionen
<input type="checkbox"/>	<b>Wahrscheinliche „laborgestützte“ ALS</b>	1. und 2. MN in 1 Region; oder: 1. MN in 1 Region; beides in Verbindung mit Zeichen des 2. MN im EMG in mindestens 2 Regionen
<input type="checkbox"/>	<b>Vermutete ALS</b>	1. MN in mindestens 1 Region; oder: 2. MN in mindestens 1 Region
<input type="checkbox"/>	<b>Definitive familiäre ALS</b>	1. und/oder 2. MN in mindestens 1 Region, zusammen mit dem Nachweis der Mutation

(erstellt von Marija Krzovska nach Brooks et al. ALS and other motor neuron disorders 2000 1, 293-299)

# Applauszeichen

Name: .....

Vorname: .....

Geburtsdatum: .....

Untersuchung am: .....

Punktwert: .....

Zur Durchführung des Tests gibt der Untersucher folgende Anweisung:

**„Bitte klatschen Sie 3 mal hintereinander so schnell wie möglich in die Hände.  
Sie sollen nur 3 mal klatschen. Ich werde es Ihnen jetzt vorführen.“**

Der Untersucher klatscht 3 mal so schnell als möglich in die Hände. Er bittet vorher die Angehörigen, nicht einzugreifen (weder Ermunterung noch andere verbale oder nonverbale Kommentare - z.B. „ Sie machen bitte gar nichts; Sie sagen bitte nichts.“)

Dann fordert er den Patienten mit den folgenden Worten auf, das Klatschen nachzumachen:

**„Bitte klatschen Sie nun wie ich 3 mal in die Hände“.**

**Befund:**

**Patient klatscht ..... mal.**

**Patient kann / kann nicht selbständig aufhören.**

**Weitere Beobachtungen:**

---

**Bewertung nach Dubois:**

**Punkte:**

- Der Patient klatscht genau 3 mal: ☐ → 0
- Der Patient klatscht 4 oder 5 mal: ☐ → 1
- Der Patient klatscht öfter als 5 mal, hört aber  
selbständig auf: ☐ → 2
- Der Patient kann nicht mehr aufhören zu klatschen:  
(= hört erst auf, wenn vom Untersucher aufgefordert) ☐ → 3  
.....

**Punktwert (Dubois):**

(erstellt von Marija Krzovska nach Dubois et al. Neurology 2005, 64, 2132-2133.)

## Applauszeichen 2. Durchgang

Falls im 1. Durchgang > 3 mal geklatscht wurde (> 0 Punkte): Wiederholung der Prozedur.

„Bitte passen Sie noch einmal auf. Sie sollen es genau so machen wie ich.“

Der Untersucher klatscht 3 mal so schnell wie möglich in die Hände.  
Dann fordert er noch einmal den Patienten auf, es ihm nachzuahmen:

„Bitte klatschen Sie nun wie ich 3 mal in die Hände“.

**Befund:**

**Patient klatscht ..... mal.**

**Patient kann / kann nicht selbständig aufhören.**

**Weitere Beobachtungen:**

---

**Bewertung nach Dubois:**

**Punkte:**

- Der Patient klatscht genau 3 mal: ☐ → 0
- Der Patient klatscht 4 oder 5 mal: ☐ → 1
- Der Patient klatscht öfter als 5 mal, hört aber  
selbständig auf: ☐ → 2
- Der Patient kann nicht mehr aufhören zu klatschen:  
(= hört erst auf, wenn vom Untersucher aufgefordert) ☐ → 3  
.....

Punktwert (Dubois):

**Zusammenfassung:**

**Durchgang 1:** \_\_\_\_\_

**Durchgang 2:** \_\_\_\_\_

(erstellt von Marija Krzovska nach Dubois et al. Neurology 2005, 64, 2132-2133.)

# **I Danksagung**

Mein herzlichster Dank gilt Herrn Prof. Dr. A. Danek für die wissenschaftlich stets hilfreiche Unterstützung, Motivation und Geduld bei der Entstehung dieser Dissertation.

Nicht minder dankbar bin ich Frau PD Dr. J. Anneser für die großartige Betreuung in der ALS-Ambulanz und unschätzbare Hilfe. Insbesondere bedanke ich mich für ihre konstruktiven Vorschläge und Schaffung einer motivierenden Arbeitsatmosphäre durch ihren stets freundlichen und ausgeglichenen Umgang mit Kollegen und Patienten.

Allen Mitarbeitern in der ALS-Ambulanz, die mich bei der Promotion unterstützten, gilt mein aufrichtiger Dank.

Meiner Kollegin Katharina Nikolajek danke ich für ihre gewährte Freundschaft, für unzählige Hilfestellungen, Anregungen und belebende Diskussionen.

Meine tiefe Anerkennung gebührt den Patienten und ihren Angehörigen, die wahre Größe im alltäglichen Umgang mit ihrer Bürde zeigten und darüber hinaus die Ausdauer und Zeit aufbrachten, an dieser Untersuchung teilzunehmen.

Zudem bin ich in tiefer Dankbarkeit meinem Mann verbunden, dessen Anwesenheit, Ausdauer, Motivation und Unterstützung bei Grafik und Statistik diese Arbeit ermöglichten.

Auch meinen Eltern danke ich für ihre uneingeschränkte Hilfsbereitschaft auf allen erdenklichen Ebenen.



## **K Lebenslauf**